Tome XXXIII 1955 N° 3

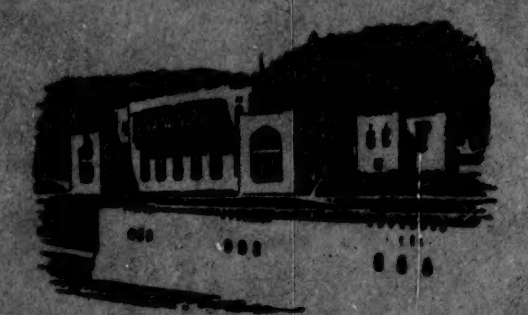
ARCHIVES

DE

L'INSTITUT PASTEUR

D'ALGÉRIE

Secrétaire général : L. PARROT



ALGER

1955

Publication périodique trimestrielle

Ces ARCHIVES sont destinées à recueillir les travaux de Microbiologie et de Parasitologie, pures ou appliquées, et en général toutes études inspirées des méthodes pastoriennes, intéressant l'Afrique française et plus particulièrement l'Algérie.

SOMMAIRE

TOME XXXIII ALGER, SEPTEMBRE 1955 N° 3

ARCHIVES
DE
L'INSTITUT PASTEUR
D'ALGÉRIE

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE DU PALUDISME DES RONGEURS À PLASMODIUM BERGHEI

II. STADE D'INFECTION LATENTE MÉTACRITIQUE (*)

par Edmond SERGENT et Alice PONCET (**)

SOMMAIRE

(*) Le premier Mémoire (Incubation. Accès aigu) a paru dans ces *Archives*, **33**, 2, juin 1955, 71-77.

(**) Nous remercions de leur bonne collaboration Mme L. GIBRAT, Mlles E. GAZEL et M. GRAZIANI, laborantines.

Reçu pour publication le 7 septembre 1955

Dans notre premier Mémoire, consacré à l'étude de l'accès aigu de première invasion présenté par des rongeurs de laboratoire que nous avions inoculés avec *Plasmodium berghei*, nous avons rapporté que les 1.426 souris blanches qui, en 5 ans, avaient reçu des plasmodies dans le péritoine ou sous la peau ont toutes été infectées et sont toutes mortes. Le cycle évolutif de *P. berghei* chez la souris blanche n'a donc pas comporté, dans nos expériences, de stade métacritique.

Au contraire, la très grande majorité (90 à 94 %) des rats blancs adultes que nous avions inoculés avec *P. berghei* ont résisté à la première attaque et ont survécu. La question se posait donc de déterminer si *P. berghei*, comme les autres plasmodies connues, peut subsister sous une forme latente dans l'organisme après avoir disparu du sang périphérique.

La preuve péremptoire de l'existence d'une phase latente dans le cycle évolutif de *P. berghei* chez le rat blanc est apportée, évidemment, quand on observe un accès de rechute parasitaire, se manifestant par l'apparition de plasmodies dans le sang périphérique d'un animal qui a terminé son accès aigu depuis longtemps. Mais, dans la pratique, on ne peut pas répéter tous les jours, pendant des mois, la prise de sang à la queue d'un rat. Ces traumatismes renouvelés ne sont pas supportés longtemps. L'étude expérimentale du paludisme des rongeurs à *P. berghei* ne présente pas, à cet égard, les facilités que l'on a dans celle du paludisme des passereaux à *Plasmodium relictum*, où l'accès parasitaire est toujours accompagné d'un accès clinique. Si l'on observe tous les jours l'aspect des canaris anciens infectés, leur attitude suffit à attirer l'attention sur la possibilité d'une rechute : quand un canari « se met en boule », ne quitte pas le sol de la cage, la tête sous l'aile, la plume ébouriffée, et ne mange pas, il donne l'alerte, et l'examen du sang pris à la veine du pli de l'aile pose le diagnostic. Tandis que l'accès parasitaire à *P. berghei* d'un rat, même violent, ne déclenche pas de symptômes morbides apparents ; le seul signe de maladie est la mort, quand elle survient.

Au cours des longs mois de survie d'un rat ancien infecté, on n'a l'occasion que par hasard d'examiner son sang périphérique.

C'est ainsi que le sang du rat 273, inoculé le 9 décembre 1952 (332e passage) et examiné une fois par semaine, du 9 mars au 26 mai 1953, pour une recherche d'un autre ordre, présenta de très rares plasmodies, un seul jour, le 16 mars, c'est-à-dire trois mois et une semaine après l'inoculation. Chez ce rat, l'infection avait donc présenté une rechute après plus de trois mois de vie latente.

oOo

Pour répondre plus amplement à la question posée, nous avons procédé à deux sortes d'investigations systématiques.

La première, de simple observation, a consisté à rechercher au microscope, sur préparations colorées, les plasmodies dans les étalements de sang et dans les impressions ou frottis d'organes de tout rat mort naturellement, à des époques quelconques, après avoir surmonté l'accès aigu.

La seconde méthode, que nous appelons l'« épreuve d'infection » (en anglais *infection test*), consiste à sacrifier des rats adultes en bonne santé apparente, à des intervalles variés après la fin de leur accès aigu, pour :

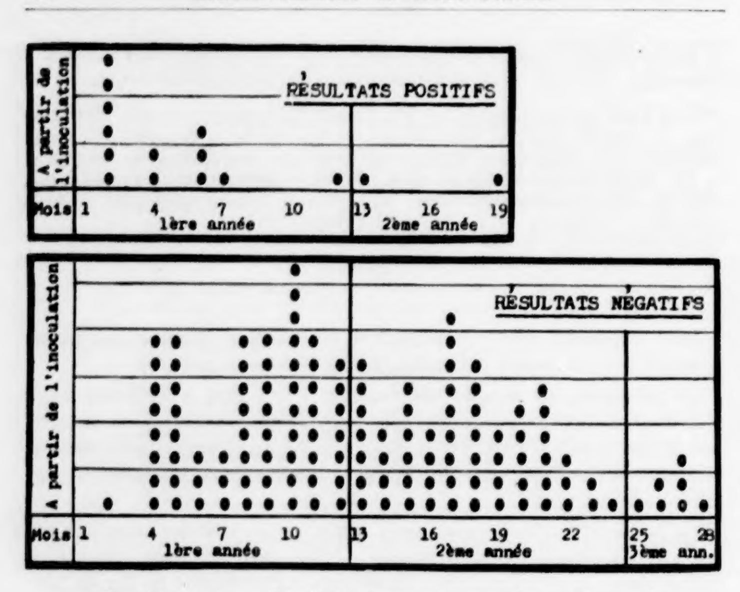
— en premier lieu, soumettre leur sang et leurs viscères à un examen microscopique approfondi, afin d'établir des moyennes sur un grand nombre d'observations ;

— en second lieu, procéder à l'inoculation, à des animaux d'épreuve neufs, souris et rats, de la plus grande quantité possible du sang des rats sacrifiés, d'une part, et du produit de broyage de leurs principaux viscères, d'autre part. Pour chacune de ces épreuves, on constitue des « témoins », animaux neufs, de même âge que les animaux d'épreuve, inoculés, en même temps, avec la même dose.

I. Examen microscopique du sang et des viscères de rats morts naturellement longtemps après la fin de leur accès aigu de première invasion.

Le Graphique I donne les résultats positifs et les résultats négatifs des examens microscopiques du sang et des organes des rats blancs anciens infectés autopsiés après leur mort naturelle.

Au total, ont été examinés 145 rats morts naturellement, à des époques variant du 2e mois jusqu'au 28e mois après leur inoculation. Sur ce nombre, 15 ont été trouvés porteurs de plasmodies visibles au microscope, soit 10,3 %.



Graphique I. — Résultats des examens microscopiques du sang et des organes de 145 rats blancs morts naturellement au cours du stade latent métacritique : résultats positifs, 10,3 % ; résultats négatifs, 89,7 %.

Le tableau suivant donne l'indication de l'ancienneté d'infection et l'âge des 15 rats morts naturellement, qui ont été trouvés porteurs de plasmodies.

Nombre de rats	Morts naturellement et trouvés infectés : dans le nᵉ mois après leur inoculation	à l'âge de :
6	2ᵉ mois	5, 5, 7, 9, 10, 12 mois
2	4ᵉ —	7, 12 mois
3	6ᵉ —	11, 11, 12 mois
1	7ᵉ —	14 mois
1	12ᵉ —	17 mois
1	13ᵉ —	18 mois
1	19ᵉ —	2 ans

Le Tableau ci-dessous indique la répartition dans l'organisme des plasmodies trouvées à l'autopsie dans le sang et dans différents viscères des 14 rats blancs morts naturellement et du rat trouvé infecté au cours du stade latent métacritique. On a trouvé des plasmodies dans le sang deux fois moins souvent que dans les organes internes.

Répartition des plasmodies dans les tissus des rats trouvés infectés à leur mort naturelle.

Sang	Poumon	Foie	Rate	Moelle osseuse	Muscle cardiaque	Rein	Cerveau	Tunique intestinale
7 parasités sur 14 examinés	9 parasités sur 14 examinés	5 parasités sur 14 examinés	3 parasités sur 13 examinés	6 parasités sur 12 examinés	7 parasités sur 13 examinés	5 parasités sur 14 examinés	1 parasité sur 13 examinés	0 parasité sur 9 examinés

D'autre part, 2 fois seulement sur 14, des plasmodies ont été vues dans le sang, alors qu'elles n'ont pas été trouvées dans les organes internes.

Le Tableau suivant donne les résultats détaillés des examens microscopiques de frottis colorés du sang et des organes de chacun des 15 rats trouvés infectés à leur autopsie, après leur mort naturelle au cours du stade latent métacritique.

Abréviations utilisées dans ce tableau :

er : extrêmement rares = 1 seul parasite sur l'étalement ;
tr : très rares = de 4 à 5 parasites sur tout l'étalement ;
r : rares = moins d'un parasite tous les 20 champs ;
pn : peu nombreux = 1 parasite tous les 20 champs ;
n : nombreux = 1 parasite tous les 10 champs ;
tn : très nombreux = plus d'un parasite tous les 10 champs.

Le rat qui a présenté la plus longue durée d'infection latente métacritique est le rat 62, qui est mort naturellement, 19 mois après avoir été inoculé, à l'âge de 24 mois, c'est-à-dire dans sa vieillesse, la longévité du rat blanc ne dépassant guère deux ans.

Le rat 62, ♀, âgé de 5 mois (poids 95 gr), reçoit le 24 mars 1951, dans le péritoine, II gouttes du sang de la souris 300 (185e passage), qui montre 21 plasmodies par champ d'immersion. Accès moyen.

Le 3 octobre 1952, 19 mois plus tard, le rat 62 est trouvé mort (poids 115 gr). L'examen microscopique montre la présence de plasmodies (extrêmement rares) dans la moelle osseuse et dans le rein, leur absence du poumon, du foie, de la rate, du muscle cardiaque, du cerveau, de la tunique intestinale, du sang circulant.

RATS	Sang	Poumon	Foie	Rate	Moelle osseuse	Muscle cardiaque	Rein	Cerveau	Tunique intestinale
n° 155 (2 mois)	0	er	0	0	illisible	0	0	0	0
n° 102 (2 mois)	0	er	er	illisible	er	tr	0	0	illisible
n° 487 (2 mois)	3/20	n	tn	n	tn	tn	r	pn	décomposée
n° XVI (2 mois)	1/50	0	0	0	tr	0	0	0	illisible
n° 262 (2 mois)	0	r	0	0	0	tr	0	0	0
n° 18 (2 mois)	1/50	0	0	0	0	0	0	0	0
n° 273 (4 mois)	1/100								
n° 115 (4 mois)	1/100	r	r	r	er	illisible	tr	0	0
n° 93 (6 mois)	0	r	r	r	tr	r	tr	illisible	0
n° 86 (6 mois)	1/100	tr	tr	0	illisible	r	r	0	illisible
n° 85 (6 mois)	0	0	0	0	0	tr	0	0	illisible
n° 508 (7 mois)		r	0	0	0	r	0	0	0
n° 340 (12 mois)	2/100	0	0	0	0	0	0	0	0
n° 59 (13 mois)	0	er	0	0	0	0	0	0	0
n° 62 (19 mois)	0	0	0	0	er	0	er	0	0

En conclusion, on a trouvé des plasmodies dans l'organisme de 15 rats sur 145 morts naturellement à des époques variant du 2e jusqu'au 19e mois après leur inoculation. Comme dans d'autres maladies infectieuses, l'anaplasmose par exemple, le stade latent métacritique du parasite peut donc durer la vie entière du mammifère-hôte.

oOo

Le Graphique II donne, pour chaque rat mort naturellement, trouvé infecté à l'autopsie :

— dans la première colonne, la courbe parasitaire de son accès aigu (nombre de plasmodies vues chaque jour dans un champ microscopique de la préparation à l'état frais du sang, pendant le premier mois qui a suivi l'inoculation) ;

— dans la deuxième colonne, le laps de temps qui sépare la date de l'inoculation de celle de la mort ;

— dans la troisième colonne, le résultat de l'examen microscopique des étalements colorés de sang et de viscères prélevés à l'autopsie.

1. — Pas de rapport visible entre l'intensité de l'accès aigu et la durée de l'infection latente métacritique.

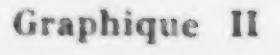
Le Graphique II reproduit les courbes de l'accès parasitaire aigu qu'avaient présenté, après leur inoculation, les 14 rats trouvés plus tard encore infectés, lors de leur mort naturelle. Ces courbes sont rangées d'après le degré d'ancienneté de l'infection latente de chacun des rats.

Ce Graphique II montre que chez certains rats il n'y a pas eu de rapport entre la violence de l'accès aigu de première invasion et le nombre de plasmodies trouvées à l'autopsie quand ils sont morts naturellement, des mois plus tard. Le contraste que présentent entre elles les deux observations suivantes en est un exemple.

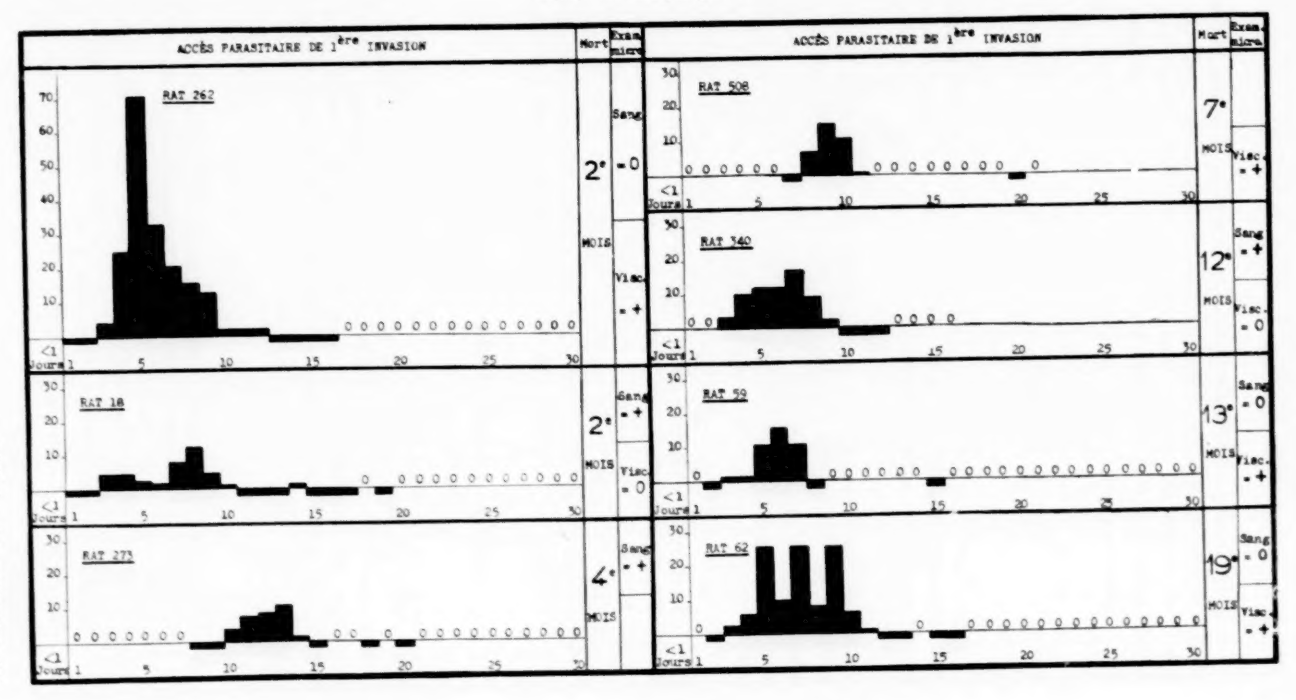
Rat 262 ♂ (328e passage). Accès aigu fort. Maximum de parasites : 71 par champ d'objectif. Mort naturelle 2 mois après l'inoculation. A l'autopsie, parasites rares dans le poumon et très rares dans le muscle cardiaque. Pas de parasites dans le sang ni dans les autres viscères.

Rat 487 ♂ (440e passage). Accès aigu faible. Maximum de parasites : 3 par champ d'objectif. Mort naturelle dans le 2e mois qui suit l'inoculation. A l'autopsie, parasites très nombreux dans le muscle cardiaque, le foie, la moelle osseuse et le sang du cœur. Nombreux dans le poumon, la rate, rares dans le rein et le cerveau.

Graphique II



Suite du Graphique II



Ce Graphique montre aussi que des infections latentes de très longue durée ont succédé à des accès aigus fort courts et de faible intensité. Le rat 62, mort à l'âge de 24 mois, était infecté depuis 19 mois. Son accès de première invasion n'avait été que moyen.

2. — Infection latente d'emblée.

L'état d'infection latente peut d'ailleurs s'établir sans être précédé d'un accès aigu de première invasion caractérisé par l'apparition de plasmodies dans le sang périphérique. C'est ce que nous avons appelé en 1910 l'« infection latente d'emblée ».

Nous en avons rapporté des exemples observés dans le paludisme des rongeurs à *P. berghei* (*). Dans ces cas, assez rares, la résistance innée des rats est parvenue à empêcher l'accès aigu de première invasion, mais non l'installation clandestine, dans l'organisme, de la plasmodie.

Nous avions déjà rapporté, avec Etienne SERGENT, trois exemples d'infection latente d'emblée dans le paludisme expérimental des canaris dû à *Plasmodium relictum* (**).

Pour les paludismes humains, A. LAVERAN a écrit : « Les hémato- « zoaires du paludisme peuvent rester latents aussi bien chez des « sujets qui n'ont jamais présenté de symptômes du paludisme que « chez ceux qui ont eu une ou plusieurs atteintes de fièvre » (***).

oOo

En conclusion, l'examen microscopique du sang et des organes internes de rats morts naturellement longtemps après leur inoculation montre qu'ils peuvent être encore porteurs de plasmodies latentes dans leur extrême vieillesse, 19 mois après avoir été infectés. Nous rappelons, à ce propos, que nous avons signalé des cas de paludisme à *P. berghei* où l'infection a été latente d'emblée.

(*) Edmond SERGENT. — Observations d'infection latente d'emblée, avec prémunition corrélative, dans le paludisme expérimental à *Plasmodium berghei* du rat blanc. *C. R. Ac. Sc.*, **239**, 18 août 1954, 524-525.

(**) Edmond SERGENT et Etienne SERGENT (*in memoriam*). — Recherches expérimentales sur l'infection latente et la prémunition dans le paludisme. *Arch. Inst. Pasteur d'Algérie*, **28**, 1, mars 1950, 1-70.

(***) A. LAVERAN. — *Traité du paludisme*, 2e éd., 1907, Masson, Paris, 222.

II. ÉPREUVE D'INFECTION DE RATS SACRIFIÉS A DIVERSES ÉPOQUES APRÈS LA FIN DE LEUR ACCÈS AIGU DE PREMIÈRE INVASION.

Pour entrer davantage dans la connaissance de ce microbisme latent dont des trouvailles d'autopsie montrent la persistance chez le rat jusqu'à un âge avancé, nous avons soumis à l'épreuve d'infection un groupe de 25 rats qui avaient terminé leur accès aigu depuis un certain temps et qui présentaient l'apparence d'une bonne santé.

Technique. — Le rat est saigné à blanc. L'étude du sang et de différents organes est effectuée par les deux méthodes de la recherche morphologique et de la recherche expérimentale.

Examen au microscope optique. — Le sang est examiné à l'état frais et sur des éléments colorés au Giemsa, et le résultat des observations est noté comme il est indiqué plus haut. Des frottis colorés de différents viscères, surtout du poumon, du foie, de la rate, de la moelle osseuse, éventuellement d'autres tissus, sont examinés minutieusement au microscope. Sur chaque frottis, plusieurs centimètres carrés sont scrutés pendant plusieurs heures, successivement par deux microscopistes.

Inoculations expérimentales. — Le sang du rat, recueilli au moment du sacrifice, est inoculé en aussi grande quantité que possible dans le péritoine de plusieurs souris blanches. La moelle osseuse est inoculée de même à des souris.

Les tissus de rats étant mal résorbés par les souris, c'est à des rats blancs adultes qu'est inoculé dans le péritoine le liquide de broyage des viscères : poumon, foie, rate.

Le liquide de broyage de la moelle osseuse et de la rate est inoculé presque en totalité. Le liquide de broyage d'une portion du poumon et d'une portion du foie est inoculé aux rats d'épreuve à la dose de 2 cm^3 environ. Ne sont pas inoculés et sont soumis seulement à un examen microscopique : le cerveau, le rein, le muscle cardiaque, la tunique intestinale.

1. — Résultats de l'examen microscopique du sang et des organes des 25 rats sacrifiés.

Sur les 25 rats sacrifiés, 2 seulement ont présenté des plasmodies visibles au microscope, elles étaient en très petit nombre.

Le rat 175, ♀, qui avait été inoculé (276[e] passage) deux mois auparavant, a montré des parasites « extrêmement rares » sur des frottis de 3 organes sur 5.

Le rat 494, ♂, qui avait été inoculé (444[e] passage) 7 mois auparavant, a montré des parasites « très rares » sur des frottis de sang et n'en a pas montré sur les frottis de sept organes.

Les 23 autres rats sacrifiés n'ont montré ni plasmodies du cycle schizogonique, intraglobulaires ou libres, ni formes exérythrocytaires, ni éléments figurés d'apparence anormale, sur les préparations de sang à l'état frais, ni non plus sur les frottis colorés de sang et d'organes, longuement examinés au microscope optique, par plusieurs observateurs.

2. — Résultats des inoculations expérimentales, à des animaux d'épreuve, du sang et des organes des 25 rats sacrifiés.

Pour les épreuves d'infection, 480 animaux adultes, que nous dénommons « animaux d'épreuve », dont 328 souris et 152 rats, ont été inoculés avec le sang et les organes des 25 rats saignés.

Le graphique III donne un aperçu des résultats de ces inoculations, à 480 animaux neufs, du sang et des organes des 25 rats saignés à blanc à des époques variées allant de 1 mois à 24 mois après leur inoculation.

Tandis que l'examen microscopique n'a montré, avons-nous dit, la présence de plasmodies (très rares, ou extrêmement rares) que chez 2 rats sur les 25 sacrifiés, les inoculations expérimentales révèlent que, sur ces 25 rats, 8, c'est-à-dire presque le tiers, ont donné l'infection plasmodique aux animaux d'épreuve.

Le Graphique III indique le mois du sacrifice de chacun des 25 rats, et les résultats positifs ou négatifs des inoculations, faites à des animaux neufs, des différents tissus prélevés à ces rats sacrifiés.

On voit sur ce Graphique III que les 8 résultats positifs ont été constatés chez des rats sacrifiés : le premier, juste 1 mois après son inoculation (17 jours après la fin de son accès aigu), les autres le 2ᵉ mois, le 4ᵉ, le 6ᵉ, le 7ᵉ, le 8ᵉ (2 sujets), le 10ᵉ mois.

Parmi les 17 résultats négatifs, 13 ont été relevés au cours de la première année après l'inoculation et 4 au cours de la deuxième année (le dernier rat a été sacrifié 24 mois après le jour de son inoculation).

A partir de l'inocul.
RÉSULTATS POSITIFS
Mois 1 4 7 10
1ère année

A partir de l'inoculation
RÉSULTATS NÉGATIFS
Mois 1 4 7 10 13 16 19 22
1ère année 2ème année

Graphique III. — Résultats de l'épreuve d'infection (examen microscopique et inoculations expérimentales) appliquée à 25 rats, bien portants en apparence, sacrifiés plusieurs mois après leur inoculation.

On peut classer les résultats des inoculations, à des animaux d'épreuve, du sang et des viscères des 25 rats sacrifiés, dans un ordre qui permet de distinguer trois catégories :

Il y a d'abord des cas où l'on a constaté au microscope la présence de plasmodies dans les tissus, et où, en même temps, les inoculations de ces tissus ont donné une infection paludéenne aux rats neufs inoculés. Ces cas sont au nombre de 2.

Il y a ensuite des cas où des examens microscopiques très approfondis, durant des heures, et pratiqués par plusieurs microscopistes se relayant, n'ont pas pu déceler la présence de plasmodies ni dans le sang ni dans les organes, alors que les inoculations expérimentales du liquide de broyage d'un ou de plusieurs viscères ont infecté les animaux d'épreuve. Ces cas sont au nombre de 6.

Il y a enfin les cas où ni l'examen microscopique ni l'inoculation expérimentale n'ont dénoncé la présence de parasites. Ces cas sont au nombre de 17.

Le Tableau ci-dessous donne la répartition dans le temps de ces trois catégories.

Classement des 25 rats sacrifiés pendant le stade métacritique, d'après les résultats globaux de l'épreuve d'infection avec l'indication du nombre de mois écoulés depuis l'inoculation.

Mois	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
I. Parasites visibles (Virulence conservée)		1					1																	
II. Parasites invisibles (Virulence conservée)	1			1		1		2		1														
III. Parasites invisibles (Virulence absente)..			2		1	1	3	2	2		1	1				1	1	1						1

oOo

Les Tableaux suivants énumèrent les résultats détaillés de l'épreuve d'infection des 8 rats sacrifiés trouvés infectés. Une colonne principale est consacrée à chacun des 8 rats sacrifiés. Elle est partagée en 4 colonnes secondaires : dans la première figurent les résultats de l'*examen microscopique du sang et des viscères des rats sacrifiés ;* dans les trois autres colonnes sont inscrits : le nombre d'*animaux d'épreuve inoculés,* le nombre de ceux qui ont été infectés, le nombre de ceux qui sont morts au cours de leur accès aigu.

RAT : Inoculé depuis	N° 140 1 mois				N° 175 2 mois				N° 274 4 mois				N° 255 6 mois			
	Exam. micro-scop.	Animaux d'épreuve			Exam. micro-scop.	Animaux d'épreuve			Exam. micro-scop.	Animaux d'épreuve			Exam. micro-scop.	Animaux d'épreuve		
		Inoc.	Inf.	Morts		Inoc.	Inf.	Morts		Inoc.	Inf.	Morts		Inoc.	Inf.	Morts
SANG	0	**11**	11	*11*	0	**14**	14	*14*	0	**9**	9	*9*	0	**12**	12	*12*
VISCÈRES : Poumon		**2**	2	*1*		**1**	1	*0*	0	**2**	2	*1*	0	**1**	1	*0*
Foie		**5**	5	*2*		**4**	4	*3*	0	**3**	3	*1*	0	**4**	4	*4*
Rate		**2**	2	*0*		**2**	2	*1*	0	**2**	2	*2*	0	**2**	2	*2*
Moelle osseuse					0				0				0	**1**	1	*1*
Muscle cardiaque	0				+				0				0			
Rein	0				+				0				0			
Cœrveau	0				+				0				0			
Tunique intestinale													0			
TOTAUX POUR LES VISCÈRES	0	**9**	9	3	3	**7**	7	4	0	**7**	7	4	0	**8**	8	7

RAT : Inoculé depuis	N° 494 7 mois				N° 483 8 mois				N° 512 8 mois				N° 335 10 mois			
	Exam. micro-scop.	Animaux d'épreuve			Exam. micro-scop.	Animaux d'épreuve			Exam. micro-scop.	Animaux d'épreuve			Exam. micro-scop.	Animaux d'épreuve		
		Inoc.	Inf.	Morts		Inoc.	Inf.	Morts		Inoc.	Inf.	Morts		Inoc.	Inf.	Morts
SANG	0	**10**	10	*10*	0	**10**	0	*0*	0	**10**	10	*10*	0	**12**	12	*12*
VISCÈRES : Poumon	0	**2**	2	*0*	0	**2**	2	*0*	0	**2**	2	*1*	0	**2**	2	*1*
Foie	0	**2**	2	*1*	0	**1**	1	*0*	0	**2**	2	*2*	0	**3**	3	*0*
Rate	0	**2**	2	*1*	0	**2**	1	*0*	0	**2**	2	*1*	0	**2**	2	*1*
Moelle osseuse	0	**1**	1	*1*	0	**1**	0	*0*	0	**1**	1	*1*	0	**1**	1	*1*
Muscle cardiaque	+				0				0				0			
Rein	0				0				0				0			
Cerveau	0				0				0				0			
Tunique intestinale	0				0				0				0			
TOTAUX POUR LES VISCÈRES	1	**7**	7	3	0	**6**	4	*0*	0	**7**	7	5	0	**8**	8	3

3. — Commentaires sur les observations des animaux d'épreuve.

Les observations des 480 animaux d'épreuve, inoculés avec du sang ou du liquide de broyage des organes des huit rats sacrifiés qui se sont montrés porteurs de germes, donnent lieu aux commentaires suivants :

A. — Numération des parasites du sang des animaux d'épreuve au cours de leur accès aigu.

La numération des plasmodies vues pendant l'accès aigu dans le sang des animaux d'épreuve, qui ont été inoculés avec des plasmodies latentes et, par suite, rares, donne des chiffres qu'il est intéressant de comparer à ceux qui sont relevés chez des animaux inoculés, pour d'autres expériences, avec du sang, contenant des millions de plasmodies, prélevé à des animaux en cours d'accès aigu franc. Le Tableau ci-dessous donne ces chiffres, en même temps que ceux de la mortalité dans les deux catégories.

Nombres maximums de parasites par champ microscopique pendant l'accès	Animaux inoculés dans le péritoine avec les tissus des huit rats sacrifiés à plasmodies latentes		TÉMOINS Animaux inoculés dans le péritoine avec du sang contenant des millions de plasmodies (*)	
	78 souris infectées par le sang	57 rats infectés par des organes	Souris	Rats
Moyenne des maximums...	79,8	38,3	76,6	22,2
Nombre le plus élevé......	119	100	187	100
Mortalité pendant l'accès...	100 %	50,8 %	100 %	6,7 %

En résumé, les plasmodies d'infection latente, forcément rares, se sont montrées plus pathogènes que les millions de plasmodies d'infections aiguës.

(*) Voir le 1er Mémoire, ces *Archives, loc. cit.*

B. — Valeur comparée des réponses données par l'examen microscopique et par l'inoculation expérimentale.

Sur les 25 rats sacrifiés à différentes époques, allant de 1 mois à 10 mois, après leur inoculation, 8 avaient des tissus infectieux pour des animaux d'épreuve neufs, ce qui démontrait qu'ils hébergeaient des germes virulents. Sur ces 8 rats infectés, 6 n'avaient pas de plasmodies visibles dans leur sang ni dans leurs organes internes, examinés longuement au microscope. L'inoculation expérimentale est donc un procédé de décèlement des infections latentes plus sûr que l'examen microscopique. En effet, dans 6 cas sur 8, la méthode expérimentale a donné un résultat positif, tandis que la méthode d'observation morphologique donnait un résultat négatif. Au contraire, il n'y a pas d'exemple de résultats positifs de l'examen microscopique en l'absence de résultats positifs des inoculations expérimentales.

Chez les deux rats n° 175 et n° 494 qui ont montré des plasmodies, celles-ci étaient très rares ou extrêmement rares, et cependant tous les animaux d'épreuve inoculés avec des fragments d'organes ont été infectés.

Rat n° 175, ♀, inoculé (276e passage) à l'âge de 3 mois (poids 105 gr), sacrifié 2 mois plus tard (poids 150 gr).

	A l'autopsie, résultats de		
	l'examen microscopique	l'inoculation expérimentale	
		sont infectés :	meurent :
SANG	0 parasite	14 souris sur 14	14 sur 14
VISCÈRES :			
Poumon		1 rat sur 1	0 sur 1
Foie		4 rats sur 4	3 sur 4
Rate		2 rats sur 2	1 sur 2
Muscle cardiaque	parasites extrêmement rares		
Rein	—		
Cerveau	—		
	Total	21 sur 21	18 sur 21

Rat n° 494, ♂, inoculé (444° passage) à l'âge de 8 mois (poids 190 gr), sacrifié 7 mois plus tard (poids 230 gr).

	A l'autopsie, résultats de		
	l'examen microscopique	l'inoculation expérimentale	
		sont infectés:	meurent :
SANG	parasites très rares	10 souris sur 10	10 sur 10
VISCÈRES :			
Poumon	0 parasite	2 rats sur 2	0 sur 2
Foie	0 —	2 rats sur 2	1 sur 2
Rate	0 —	2 rats sur 2	1 sur 2
Moelle osseuse	0 —	1 souris sur 1	1 sur 1
Muscle cardiaque	parasites très rares		
Rein	0 parasite		
Cerveau	0 —		
Tunique intestinale	0 —		
	Total	17 sur 17	13 sur 17

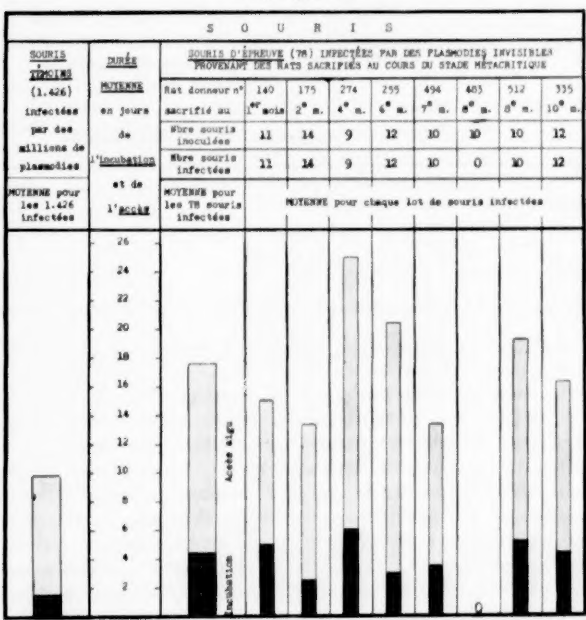
C. — Durée moyenne de l'accès aigu présenté par les animaux d'épreuve.

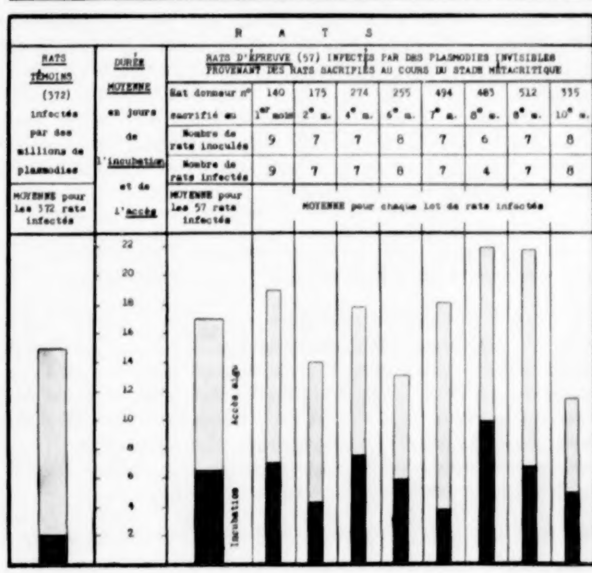
Les deux Tableaux suivants et le Graphique IV indiquent la durée moyenne de l'incubation et de l'accès parasitaire aigu chez les 135 animaux d'épreuve (78 souris et 57 rats) inoculés avec les tissus des 8 rats sacrifiés *trouvés infectés.*

78 souris d'épreuve qui ont été inoculées dans le péritoine et qui se sont infectées.

Inoculation de sang	Durée de l'incubation et de l'accès parasitaire			
	moyenne	maximum	minimum	la plus fréquente
Incubation	4 j.	8 j.	3 j.	5 j.
Accès	13 j.	28 j.	4 j.	17 j.
Incubation + accès	17 j.	30 j.	4 j.	21 j.

Graphique IV





57 rats d'épreuve qui ont été inoculés dans le péritoine et qui se sont infectés.

Inoculation d'organes	Durée de l'incubation et de l'accès parasitaire			
	moyenne	maximum	minimum	la plus fréquente
Incubation	6 j.	15 j.	4 j.	5 j.
Accès	10 j.	20 j.	5 j.	5 j.
Incubation + accès	17 j.	26 j.	9 j.	21 j.

Le Graphique IV indique la durée de l'incubation et la durée de l'accès aigu présenté par les animaux d'épreuve, souris et rats, après leur inoculation avec les tissus des 25 rats sacrifiés. A titre de comparaison sont portées sur le même Graphique IV la durée moyenne de l'incubation et celle de l'accès aigu, notées chez les 1.426 souris et les 372 rats inoculés au laboratoire avec des millions de plasmodies, pour les passages de *P. berghei* ou pour diverses expériences.

Ce Graphique IV montre que la seule différence entre les deux séries de moyennes réside dans la durée de l'incubation qui est nettement plus longue chez les animaux d'épreuve, inoculés avec les organes ou le sang des 8 rats sacrifiés pendant le stade métacritique et trouvés infectés, que chez les animaux inoculés avec du sang prélevé pendant l'accès aigu. Cette différence peut s'expliquer aisément : les formes schizogoniques intraglobulaires ou libres prélevées au cours d'un accès aigu et introduites dans l'organisme d'animaux neufs sont au nombre de plusieurs millions (*). Elles continuent immédiatement à se multiplier dans le sang des sujets inoculés, tandis que les microbes latents qui végétaient dans les viscères des 8 rats sacrifiés longtemps après l'accès aigu ont mis quelques jours à se réveiller de leur assoupissement.

D. — Répartition de P. berghei dans l'organisme au cours de l'infection latente métacritique.

Au Chapitre 1 du présent Mémoire figure un Tableau résumé de la répartition des plasmodies décelées par l'examen microscopique dans les différents tissus des 15 rats trouvés infectés lors de leur mort naturelle, survenue à des époques variées, allant jusqu'à 19 mois, après leur inoculation. Ce Tableau est suivi d'un autre qui donne les détails de ces examens microscopiques. La lecture de ces deux Tableaux montre que l'on a trouvé deux fois moins souvent des plasmodies dans le sang que dans les organes internes.

(*) Voir le 1er Mémoire, ces *Archives*, **33**, n° 2, juin 1955, 72, 74.

La même comparaison entre la teneur en parasites latents du sang et des viscères a été faite chez les 8 rats sacrifiés à différents moments de leur stade latent métacritique, et dont l'épreuve d'infection a comporté, en plus de l'examen microscopique, l'inoculation à des animaux neufs et sensibles.

Résultats positifs, comparés, des inoculations effectuées avec les différents tissus des 8 rats sacrifiés.

Tissu inoculé :		Nombre des animaux d'épreuve		
		Inoculés	Infectés	Morts
SANG	Souris	**88**	78	*78*
VISCÈRES :				
Poumon	Rats	**11**	11	*4*
Foie	Rats	**24**	24	*13*
Rate	Rats	**16**	15	*8*
Moelle osseuse	Souris	**5**	4	*4*

Au total, le liquide de broyage des organes internes des 8 rats sacrifiés a infecté 96,6 % des animaux d'épreuve, tandis que leur sang n'en a infecté que 88,6 %.

Un exemple typique de cette discordance est fourni par l'histoire du rat n° 483, sacrifié 8 mois après son inoculation, dont le sang, inoculé à 10 souris, n'en a infecté aucune, tandis que le poumon, le foie, la rate, inoculés à 5 rats, en ont infecté 4.

Le rat n° 483, ♂, est inoculé (438e passage) à l'âge de 10 mois (poids 230 gr) ; il est sacrifié 8 mois plus tard (poids 200 gr).

L'examen microscopique ne décèle pas la présence de plasmodies visibles dans le sang, le poumon, le foie, la rate, la moelle osseuse, le muscle cardiaque, le rein, le cerveau, la tunique intestinale.

Inoculation expérimentale. On inocule :
le sang à 10 souris : 0 infectée sur 10 (*) ;
le poumon à 2 rats : 2 infectés sur 2 (accès très fort) ;
le foie à 1 rat : 1 infecté sur 1 (accès moyen) ;
la rate à 2 rats : 1 infecté sur 2 (accès faible) ;
la moelle osseuse à 1 souris : 0 infectée sur 1.

(*) On a soumis plus tard 8 de ces souris à l'épreuve d'immunité : elles ont été réinoculées dans le péritoine avec des plasmodies visibles ; elles ont toutes présenté une infection mortelle. Ce résultat a montré que les souris étaient restées indemnes et n'avaient pas contracté, à la suite de leur première inoculation, une infection latente d'emblée prémunissante.

En conclusion, nos expériences d'épreuve d'infection, faites sur 25 rats sacrifiés au stade métacritique, montrent que différents organes internes peuvent renfermer des plasmodies invisibles virulentes, alors que le sang n'est pas virulent. Nous avons signalé plus haut, dans le compte rendu de l'examen microscopique du sang et des organes de 15 rats morts naturellement après la fin de leur accès parasitaire aigu (jusqu'à 19 mois après la primo-inoculation), que l'on avait trouvé dans la moitié des cas des plasmodies visibles dans les organes, alors que le sang n'en présentait point. Nos expériences et nos observations conduisent donc à la même conclusion : les plasmodies *latentes* ont été, dans nos recherches, plus répandues dans les viscères que dans le sang circulant.

E. — Virulence potentielle des plasmodies végétant au stade latent métacritique dans les organes internes.

Les liquides de broyage du poumon, du foie, de la rate et de la moelle osseuse des 8 rats saignés, qui ont infecté 57 animaux neufs, en ont tué 29.

TISSUS DU RAT :	n° 140	n° 175	n° 274	n° 255	n° 494	n° 483	n° 512	n° 335	Total
dont l'inoculation date de	1 mois	2 mois	4 mois	5 mois	7 mois	8 mois	8 mois	10 mois	
ANIMAUX RECEVEURS									
nombre d'inoculés ..	9	7	7	8	7	6	7	8	59
d'infectés	9	7	7	8	7	4	7	8	57
de morts	3	4	4	7	3	0	5	3	29

Le rat sacrifié le plus tardivement après son inoculation (10 mois) est le rat n° 335, ♂.

Il avait été inoculé (356e passage) à l'âge de 4 mois (poids 135 gr). Il est saigné à blanc 10 mois plus tard, étant en bon état de santé apparente (poids 205 gr).

Un examen microscopique approfondi, par deux observateurs successifs, examinant longuement les préparations, n'a pas décelé la présence de plasmodies visibles dans le sang à l'état frais, ni dans des frottis colorés de sang, de poumon, de foie, de rate, de moelle osseuse, de muscle cardiaque, de rein, de cerveau, de tunique intestinale.

En revanche, la présence invisible des plasmodies a été mise en évidence par les inoculations expérimentales qui ont donné les résultats suivants :

sang : sur 12 souris inoculées, 12 infectées, 12 mortes ;
poumon : sur 2 rats inoculés, 2 infectés, 1 mort ;
foie : sur 3 rats inoculés, 3 infectés, 0 mort ;
rate : sur 2 rats inoculés, 2 infectés, 1 mort ;
moelle osseuse : sur 1 souris inoculée, 1 infectée, 1 morte.

Les plasmodies invisibles ont donc montré une très grande virulence, bien qu'elles aient végété à l'état latent depuis 10 mois, c'est-à-dire pendant presque la moitié de la vie moyenne d'un rat : sur 20 animaux d'épreuve, elles en ont infecté 20, et tué 15.

Au total, sur les 57 rats qui ont présenté un accès aigu à *P. berghei* après avoir reçu dans le péritoine du liquide de broyage des organes des 8 rats sacrifiés longtemps (jusqu'à 10 mois) après leur inoculation, et ne montrant pas de plasmodies, ou n'en montrant que de très rares, dans leur sang et leurs viscères, on note 29 morts, soit 50,8 %.

Or le nombre de morts relevé chez les 372 rats inoculés dans le péritoine, pour des expériences diverses, avec 36 à 38 millions de plasmodies visibles, n'a été que de 25, soit 6,7 %.

La virulence des plasmodies latentes hébergées depuis longtemps par l'organisme-hôte est donc bien plus élevée que celle des plasmodies visibles prélevées au cours de l'accès aigu (*).

Pasteur a écrit en 1880 : « N'oublions pas [.....] ce fait vraiment remarquable que le maximum de virulence dans le microbe « du choléra [des poules] nous a été offert par le microbe retiré « des poules malades de cette affection lorsqu'elle est à l'état de « maladie chronique. Il semble donc que, plus est prolongée dans « le corps de l'animal la présence du petit parasite, plus grande « devient sa virulence » (**).

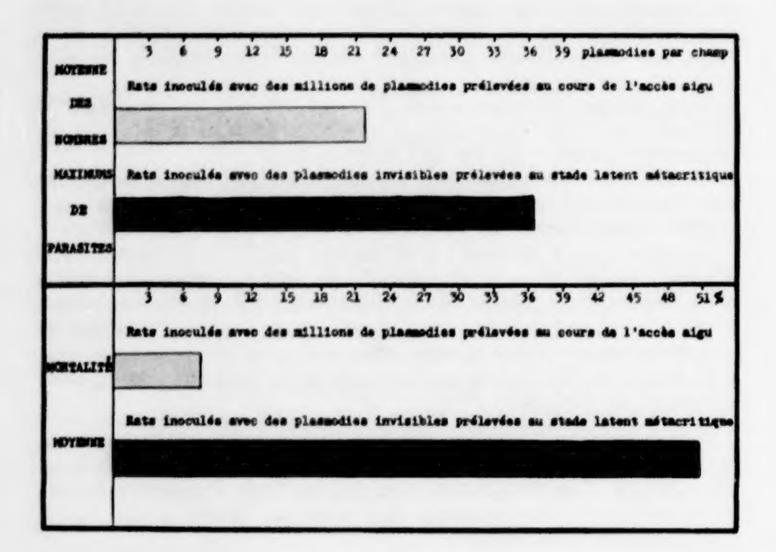
Nos Graphiques montrent l'irrégularité des résultats positifs de la recherche des plasmodies dans le sang et les viscères au stade métacritique. Cette irrégularité n'est pas due à un manque de vitalité ou de virulence : elle s'explique sans doute par la très grande rareté des plasmodies à ce stade (***).

La virulence potentielle dont ont fait preuve, dans nos expériences, les plasmodies végétant, au stade métacritique, dans les organes internes, est mise en évidence dans le Graphique V. Ce Graphique permet de comparer le degré d'intensité et le taux de mortalité dans les infections consécutives à l'inoculation de très rares plasmodies prélevées dans les viscères au stade métacritique, d'une part, et dans les infections dues à l'inoculation de plusieurs millions de plasmodies prélevées au stade d'accès aigu, d'autre part.

(*) Nous avions déjà observé, avec H. Foley, le même phénomène chez les spirochètes de la fièvre récurrente mondiale. (*Exposé des Recherches faites à l'Institut Pasteur d'Algérie sur la Fièvre récurrente de 1907 à 1914*, 1 broch., 8 p., Typo-Litho, Alger, 1939).

(**) *Œuvres de Pasteur*, 7, 1939, 54, Masson, édit., Paris.

(***) Ceci rappelle le « phénomène paradoxal », appelé aussi le « phénomène du bond », signalé, en 1907-1908, en même temps, par différents expérimentateurs, au sujet d'hémocultures effectuées avec le sang de malades de fièvre ondulante. Des ballons de 250 cm³ de bouillon ensemencés avec 10 cm³ de sang de malades restaient parfois stériles, tandis que d'autres ballons ensemencés avec une goutte du même prélèvement de sang donnaient une culture florissante de *Brucella melitensis* : les bactéries étaient donc à la fois très rares dans le sang du malade et pleines de vitalité.



Graphique V. — Comparaison de la moyenne des nombres maximums de parasites et du chiffre moyen de la mortalité chez des rats inoculés avec des millions de plasmodies prélevées au cours de l'accès aigu et chez des rats inoculés avec les plasmodies invisibles, donc rares, du stade latent métacritique.

III. Résumé et Conclusions

Nos expériences ont eu pour objet de répondre à la question suivante : la guérison clinique de l'accès aigu de première invasion de rats blancs qui ont été inoculés avec *Plasmodium berghei* est-elle stérilisante, ou bien est-elle suivie, après la disparition des parasites du sang périphérique, d'un stade d'infection latente ?

1. — Tous les rats blancs qui, ayant été inoculés avec *P. berghei* depuis un laps de temps allant de 2 mois à 28 mois, sont morts naturellement, au laboratoire, après la fin de leur accès aigu, ont été autopsiés et l'examen microscopique de frottis de leur sang et d'organes internes a été pratiqué : sur 145 rats, 15, soit 10,3 %, étaient porteurs de plasmodies visibles au microscope optique. (Voir plus haut I, Graphiques I et II, et Tableaux).

Des rats blancs, au nombre de 25, en bon état de santé apparent, qui avaient terminé leur accès aigu, ont été soumis à une épreuve d'infection aussi complète que possible, à différentes époques, allant de 1 à 10 mois après la date de leur inoculation, c'est-à-dire : ils ont été sacrifiés par saignée blanche, et leur sang et des portions de leurs organes internes ont été inoculés à des animaux neufs. Sur ces 25 rats, on constate que 8, soit environ le tiers, étaient porteurs de plasmodies. (Voir II, 2 et 3, Graphique III, et Tableaux).

2. — La comparaison de ces deux statistiques montre que la méthode de décèlement d'infections latentes qui est d'ordre morphologique et consiste en un examen microscopique n'a donné de résultats positifs que dans le dixième environ des cas, tandis que la méthode d'ordre expérimental, qui est l'inoculation d'épreuve à des animaux neufs, a donné des résultats positifs dans un tiers des cas. (Voir II, 3, B).

La valeur respective des deux techniques est proportionnelle à la quantité d'humeurs ou de tissus soumise à l'investigation. C'est pourquoi les résultats négatifs d'un simple examen microscopique ont été très souvent démentis par les résultats positifs de l'inoculation à des animaux neufs du sang périphérique prélevé par une saignée faite, pendant la vie, au sujet étudié. A leur tour, les résultats de l'inoculation de *sang* fournis par une telle saignée partielle ont été très souvent démentis par ceux qui étaient donnés par l'inoculation de *tissus* prélevés à l'autopsie à la suite d'une saignée blanche (*).

3. — Abstraction faite de la valeur respective des procédés de décèlement des infections latentes, un fait catégorique découle de l'ensemble de nos expériences : l'existence d'une infection latente chez des rats blancs ayant terminé leur accès aigu.

(*) Les mêmes constatations ont été faites pour le paludisme des passereaux à *Plasmodium relictum*. Voir : Edmond Sergent et Etienne Sergent (*in memoriam*). — Recherches expérimentales sur l'infection latente et la prémunition dans le paludisme. *Arch. Inst. Pasteur d'Algérie*, **28**, 1, mars 1950, 1-70 et **30**, 3, sept. 1952, 203-239.

4. — La durée de l'infection latente métacritique chez le rat a varié beaucoup suivant nos diverses observations.

Les Graphiques I et III montrent que la recherche d'une infection latente a donné des résultats négatifs dans des cas où la primo-inoculation ne datait que de 2 mois, 3 mois, 4 mois, etc. On peut faire plusieurs sortes d'hypothèses pour expliquer ces résultats négatifs : l'organisme a été réellement déparasité de très bonne heure, — ou bien les techniques employées pour le décèlement de plasmodies latentes étaient insuffisantes, — ou bien les plasmodies passaient, au moment de l'épreuve d'infection, par un stade de leur cycle évolutif où elles n'étaient pas transmissibles par l'inoculation de sang ou de tissus.

Mais la lecture des Graphiques I et II montre que la persistance de l'infection latente à *P. berghei* dans le corps d'un rat peut être de très longue durée. L'exemple le plus significatif est celui d'un rat inoculé à l'âge de 5 mois, mort naturellement 19 mois plus tard, donc à l'âge de 24 mois, qui a montré à l'autopsie des plasmodies dans sa moelle osseuse et dans son rein. Or la longévité moyenne d'un rat blanc est d'environ 2 ans. (Voir I, texte et Tableau).

Nous avons signalé ailleurs (*) des observations d'infection latente ***d'emblée***, c'est-à-dire établie clandestinement, sans accès aigu de première invasion, chez des rats blancs inoculés avec *P. berghei*.

5. — Les 23 rats dont il est question plus haut, dont 15 avaient été soumis à l'examen microscopique après leur mort naturelle, et 8 à l'épreuve d'infection aussi complète que possible après leur sacrifice, et qui, tous, avaient présenté des parasites dans l'un ou l'autre de leurs tissus, ont été l'objet d'investigations plus poussées. Pour chacun d'eux, on a noté la répartition des plasmodies trouvées au cours des nombreux examens de sang et de différents viscères. Le Tableau suivant a été dressé d'après les données des Tableaux figurant dans ce Mémoire. (Voir I, II, 2, II, 3, D).

TABLEAU DES RÉSULTATS DES 325 ÉPREUVES D'INFECTION SUBIES PAR LES 23 RATS RECONNUS PORTEURS DE PLASMODIES LATENTES

	Sang	Poumon	Foie	Rate	Moelle osseuse	Muscle cardiaque	Rein	Cerveau	Tunique intestinale
Nombre de recherches	110	34	44	35	24	21	22	21	14
Résultats positifs ...	85	23	29	18	10	9	6	2	0

(*) *C. R. Ac. Sc.*, **239**, 18 août 1954, 524-525.

Au total, sur 325 épreuves d'infection pratiquées sur des rats reconnus porteurs de plasmodies latentes, 182 seulement, soit 56 pour cent, ont donné un résultat positif.

Ce Tableau montre en outre que *les plasmodies étaient très dispersées dans les organismes en état d'infection latente. D'autre part, leur répartition variait d'un animal à un autre.*

6. — Il était rare que chez un même rat tous les viscères fussent parasités en même temps, et, chez différents rats, ce n'étaient pas les mêmes viscères qui étaient le plus infectés.

L'épreuve d'infection par inoculation expérimentale fait constater que les plasmodies étaient rencontrées bien plus souvent dans les viscères que dans le sang circulant. (Voir II, 3, D).

7. — La dispersion des plasmodies latentes dans l'organisme était liée à un autre fait : leur très grande rareté. Elle explique les insuccès de la recherche de l'infection latente.

8. — Cette rareté des plasmodies à l'état latent, au cours du stade métacritique, contraste avec la grande virulence potentielle qu'elles avaient conservée : les accès parasitaires aigus que, dans nos expériences, les plasmodies latentes ont provoqués chez les animaux d'épreuve, ont été mortels dans 51 % des cas, malgré le petit nombre des germes inoculés, — tandis que les accès présentés par des rats inoculés avec des millions de plasmodies prélevées au cours d'accès aigus n'ont été mortels, dans nos observations, que dans moins de 7 % des cas, c'est-à-dire 7 fois moins souvent. (Voir II, 3, E et Graphique V).

Conclusions

De l'ensemble de nos observations et expériences découlent des faits positifs qui donnent la preuve péremptoire de l'existence d'une phase de latence métacritique de longue durée dans le cycle évolutif schizogonique de *Plasmodium berghei* chez des rats blancs. Parfois, cette latence s'établit d'emblée. Mais de nombreux faits négatifs ont aussi été notés.

Comment expliquer cette disparité des observations ? Lorsque, chez un rat qui a survécu à l'accès aigu, des essais de décèlement de plasmodies latentes sont restés infructueux, s'agit-il d'un cas de guérison vraie, stérilisante ? — ou bien d'un cas d'infection latente restée méconnue, par suite de l'insuffisance de l'investigation ?

La confrontation des différents Tableaux rapportés dans ce Mémoire autorise à penser que l'insuccès de beaucoup de recherches de plasmodies latentes effectuées au cours du stade métacritique peut venir de deux faits marquants qui rendent difficile leur découverte : leur paucité, et leur éparpillement dans les différents tissus de l'organisme-hôte.

Nous nous permettons d'insister sur cette considération. Une portion d'un même viscère peut renfermer des plasmodies latentes, et d'autres portions en être dépourvues. Nous avons vu le liquide de

broyage d'un même viscère, inoculé à plusieurs animaux d'épreuve, en infecter quelques-uns et ne pas infecter les autres. Il faut penser aussi que des plasmodies peuvent exister dans les tissus non prélevés. Dans les épreuves d'infection, qui pourtant employaient chaque fois une vingtaine au moins d'animaux neufs, rats et souris, nous ne pouvions pas, pour des raisons matérielles, inoculer la totalité des viscères volumineux comme le foie ou le poumon. Nous n'inoculions en entier que la rate et la moelle osseuse. D'autres organes faisaient l'objet d'examens microscopiques de frottis, mais non d'inoculations expérimentales : le cerveau, le rein, le muscle cardiaque, la tunique intestinale, ainsi que les muscles. Par suite, des plasmodies latentes pouvaient être soustraites aux recherches.

oOo

En bref, des faits positifs prouvent que des cas d'infection latente métacritique de longue durée existent chez des rats blancs atteints de paludisme à *P. berghei.*

D'autre part, on ne peut pas exclure, pour expliquer les faits négatifs, l'hypothèse suivante: la rareté des plasmodies latentes et leur dispersion dans le corps de leur hôte les font souvent échapper aux investigations qui sont, pour cette double raison, forcément incomplètes.

Le résultat positif d'une épreuve d'infection est indiscutable, un résultat négatif ne l'est point.

Fait remarquable : des plasmodies ayant vécu à l'état latent pendant de très longs mois dans les viscères de rats blancs se sont montrées bien plus virulentes que les plasmodies prélevées, nombreuses, au cours d'un accès aigu.

Institut Pasteur d'Algérie.

SUR L'« IMMUNITÉ » DANS LES PALUDISMES (1)

par L. Parrot

Le mot d'« immunité », dans l'acception de pouvoir de résistance acquis par un organisme, à la suite d'une maladie infectieuse, contre une nouvelle atteinte de cette maladie, ne correspond plus entièrement aujourd'hui à la chose définie. Notion générique plutôt que spécifique, l'immunité n'est pas une, en effet, dans son essence. A s'en tenir seulement à l'observation sommaire de l'évolution de l'infection qui la provoque et des rapports de la résistance acquise avec cette évolution, on est bien obligé d'y distinguer deux modalités : 1° une immunité *post-infectieuse,* qui *succède* à l'infection et *persiste* longtemps après que celle-ci a disparu ; 2° une immunité *co-infectieuse, contemporaine* de l'infection et qui *cesse* après que celle-ci a disparu. La première se manifeste normalement au décours des maladies infectieuses aiguës, cycliques ; elle peut durer des années. C'est l'immunité proprement dite, l'immunité *vraie,* stérilisante, telle qu'on l'a primitivement, et dès l'aube de la médecine, conçue. La seconde accompagne les maladies qui, après un épisode plus ou moins aigu de première invasion ou même d'emblée, comportent un long stade d'infection chronique latente. Liée aux progrès de la connaissance en matière de maladies dues à des Protozoaires, la découverte en est récente et date d'un demi-siècle à peine, semble-t-il (von Wasielewsky, 1902) : c'est l'immunité *relative* encore nommée immunité-tolérance, immunité d'infection ou de surinfection, immunité labile, immunité concomitante, etc. Pour la clarté du langage et pour condenser en un seul vocable commode des expressions compliquées et ambiguës, Edmond Sergent, A. Donatien et nous-même avons proposé, il y a trente ans, de désigner l'immunité relative de Wasielewsky par le terme simple de *prémunition* (*), aujourd'hui généralement reçu, même à l'étranger. Les différences physio-pathologiques qui séparent l'immunité vraie de la prémunition — disparition des infections immunisantes, d'une part ; persistance des infections prémunissantes, de l'autre — sont si tranchées, si considérables et si fondamentales en

---

(1) Un résumé de ce mémoire a été présenté à l'Académie des Sciences, séance du 13 juin 1955.

(*) Edm. Sergent, L. Parrot et A. Donatien. — Une question de terminologie : *immuniser* et *prémunir*. *Bull. Soc. Path. exot.*, **17**, 1, janvier 1924, 37-38.

quelque sorte, que l'emploi du mot « immunité » tout court pour désigner des phénomènes de résistance qui relèvent en réalité de la prémunition, est une source de confusion, d'incompréhension et de malentendus fréquents. Car il y a toujours un intérêt évident, théorique ou pratique, à savoir si l'individu résistant est encore porteur de germes ou non — *immunisé* ou *prémuni* — et à le marquer.

On s'accorde à reconnaître que la prémunition, c'est-à-dire l'état réfractaire lié à l'existence même, actuelle, d'une infection persistante, accompagne toutes les maladies causées par des Protozoaires sanguicoles, les paludismes de l'homme et les paludismes des animaux — Singes, Rongeurs, Oiseaux, Reptiles, etc. — en particulier. On admet unanimement aussi que cet état réfractaire acquis dure aussi longtemps que l'infection palustre est décelable. Mais mettre en bonne évidence une infection chronique latente de paludisme offre, à partir d'un certain moment, de grandes difficultés, insurmontables parfois, malgré les moyens et artifices de reconnaissance (examen microscopique direct, splénectomie, isodiagnostic, épreuves d'infection et de réinfection) dont les laboratoires disposent. Il arrive ainsi que, faute de les avoir tous employés opportunément et convenablement ou encore d'avoir soumis les animaux d'épreuve à une observation suffisamment prolongée, l'infection chronique latente passe inaperçue. On conclut alors erronément que le sujet est complètement guéri, stérilisé, et, s'il résiste à une réinoculation homologue d'épreuve, qu'à la prémunition a succédé en lui un état d'immunité vraie.

En ce qui concerne les divers paludismes, cette immunité secondaire ou, pour employer l'expression de J. A. SINTON, *résiduelle* (*), consécutive à un stade premier de prémunition, n'a été qu'assez rarement invoquée; elle paraît même, à tout prendre, exceptionnelle, qu'il s'agisse de plasmodies humaines, simiennes, murines ou aviaires. En outre, l'examen attentif des conditions dans lesquelles on l'a recherchée et la lecture des travaux expérimentaux sur lesquels on a pensé pouvoir en étayer la réalité, n'entraînent pas la conviction : la disparition totale, l'éradication de l'agent infectant, en un mot la stérilisation complète de l'organisme naguère prémuni n'y sont jamais rigoureusement démontrées. Pour le moins, l'existence d'une immunité paludéenne vraie reste donc encore aujourd'hui du domaine des conjectures.

Au surplus, un des caractères assignés à l'« immunité résiduelle » est de ne durer que quelques mois à peine, en contraste avec l'immunité vraie, dont on sait la longue persistance habituelle. Après quoi, l'organisme « immunisé » redeviendrait sensible à une nouvelle contamination. Il existe sans doute, entre la guérison microbienne — naturelle ou provoquée par une intervention thérapeu-

(*) J. A. SINTON. — Immunity or tolerance in malarial infections. *Proceed. Roy. Soc. Med.*, **31**, 11, 1938, 1298-1302.

tique — du sujet infecté et le retour de sa sensibilité originelle à l'infection, un certain intervalle de temps : les deux états physiologiques ne sauraient se suivre instantanément. De même, l'élimination des déchets, cytoplasmiques, nucléaires et pigmentaires, toutes substances insolubles, provenant des parasites morts, n'est certainement pas immédiate, et l'activité libératrice du système phagocytaire doit continuer de s'exercer pendant une certaine période pour en débarrasser l'économie. C'est précisément à cette période que peut correspondre une phase relativement brève de résistance, sans infection active, susceptible d'être confondue avec un état d'« immunité ». Mais en réalité, cette phase, qui semble probable bien que l'existence n'en soit pas prouvée, représenterait aussi une prémunition, puisque l'état réfractaire dépendrait là encore de la présence actuelle d'éléments antigéniques dans l'organisme. Il s'agirait donc non pas d'immunité, mais de *prémunition résiduelle*.



En résumé, il y a grand avantage à distinguer toujours, dans les phénomènes de résistance acquise contre les maladies infectieuses, l'*immunité vraie* de la *prémunition*. Il n'est pas démontré que les paludismes de l'homme et les paludismes des animaux, maladies à prémunition typiques, comportent un stade terminal d'immunité vraie. La résistance transitoire, sans infection concomitante, signalée par différents auteurs chez d'anciens porteurs de *Plasmodium*, correspond — si tant est qu'elle existe — à un état de *prémunition résiduelle*.

Institut Pasteur d'Algérie.

LE VIRUS RABIQUE FLURY CHEZ LE LAPIN

par P. Remlinger et Ahmed Hadji

Depuis le mois d'avril 1952 où l'Institut Lederlé a eu l'amabilité de nous faire adresser, par l'intermédiaire de M. le Dr Kaplan, de l'O.M.S., un échantillon de virus isolé par MM. Koprowski et Cox de la moelle épinière d'une jeune fille, jusqu'au mois de juillet 1955, nous n'avons pas cessé de nous intéresser à ce virus chaque fois que le permettaient les exigences de nos services (1). Pendant cette même période, aucun autre cas de virus Flury n'a été observé ni aux Etats-Unis ni ailleurs. D'où le nom de virus « Isolé », « Exceptionnel » si l'on préfère, que nous avons cru pouvoir lui donner. Les passages n'ont pas été effectués de façon ininterrompue mais intermittente. Le lapin étant, au début des expériences tout au moins, très peu réceptif, ces passages ne pouvaient être faits que par le cobaye. La mort survenant du 7e au 9e jour, une série ininterrompue aurait produit des hécatombes trop préjudiciables à notre élevage. C'est de 34 à 36 fois seulement que nous avons fait ainsi passer le virus Flury par le cerveau du cobaye. Allait-il, comme les virus de rue courants, évoluer vers le type paralytique, c'est-à-dire vers le virus fixe classique ? C'est le contraire qui a été observé.

Quelque monotones et même fastidieuses que soient les observations, nous croyons devoir les résumer tant sont inédites et invraisemblables, depuis Galtier, des crises épileptiformes chez des lapins inoculés avec un virus rabique.

Observation 1. — Inoculé le 4 juin, le lapin n'attirait en rien l'attention le 13 au matin (9e jour). A 16 heures, on le trouve étendu dans une cage en désordre et blessé à l'œil. En le prenant à la main, on provoque une crise extrêmement violente au cours de laquelle il bondit, tombe, se relève, rebondit et finalement demeure étendu, dyspnéique. Le lendemain, 14 (10e jour), il est trouvé mort, ayant eu, la nuit, une nouvelle crise où il a brisé sa mangeoire et s'est fait à l'œil une deuxième plaie.
Pas de passages.

Observation 2. — Inoculé le 4 juin. Le 13 (9e jour), penchement vertical de la tête et du cou. Le 14 (10e jour), crise la nuit, car le plus grand désordre règne dans la cage. Nombreuses crises les 14, 15 et 16. Elles se produisent chaque fois qu'on ouvre la porte de la pièce ou qu'on y fait du

(1) Ces *Archives*, septembre 1953 et juin 1954.

Reçu pour publication le 29 juillet 1955

bruit. L'une d'elles est si violente que le grillage est défoncé. Le 16 (12ᵉ jour), le lapin est tranquille, le bruit ne produisant plus de crises. Il agonise. L'agonie se poursuit les 17 et 18. Mort le 18 (14ᵉ jour).
Passages par le lapin et le cobaye positifs.

Observation 3. — Inoculé le 4 juin. Se tient, le 13 (9ᵉ jour), triste, pensif, la tête verticalement inclinée. Le lendemain matin, crise violente déterminée par imitation de la crise du lapin voisin ou par le bruit que fait celle-ci. L'après-midi, autre crise, le heurt contre le grillage provoquant des plaies aux arcades sourcilières. Agonise le 15 (11ᵉ jour). Est sacrifié.
Pas de passages.

Observation 4. — Inoculé le 4 juin. Le 13 (9ᵉ jour) le cou et la tête sont verticalement inclinés au point que le nez vient au contact du plancher. Le lendemain (10ᵉ jour), est trouvé étendu, dyspnéique. A eu, la nuit, une crise, au cours de laquelle il s'est brisé le fémur. Cette fracture ne l'empêche pas de faire sous nos yeux, deux crises typiques, l'une d'elles, semble-t-il par imitation d'une crise semblable chez un lapin voisin. Agonise les 15, 16 et 17. Mort le 17 au soir (14ᵉ jour).
Pas de passages.

Observation 5. — Inoculé le 4 juin. Etait très calme le 14 (10ᵉ jour) lorsque la crise d'un voisin en provoque une identique. Recouvre sa tranquillité, mais, en faisant du bruit avec les mains ou avec le couvercle métallique de la cage, on provoque facilement, les 15 et 16, de nouvelles crises. L'agonie commencée le 16 au soir se poursuit les 17 et 18. Sacrifié le 18, peu de temps avant sa mort probable.
Passages par le cobaye négatifs.

Observation 6. — Inoculé le 18 juin, présente, le 29 (11ᵉ jour), une première crise, au cours de laquelle il se blesse contre le grillage. Ces crises se reproduiront les jours suivants chaque fois qu'on entrera dans la pièce ou qu'on y fera du bruit. Entre les crises, le lapin se tient étendu, dyspnéique, poussant des gémissements plaintifs et paraissant souffrir. Le 1ᵉʳ juillet, il est tranquille ; les bruits ne produisent plus de crises et une agonie commence qui ne prendra fin que le lendemain (14ᵉ jour).
Passages positif par le lapin, négatif par le cobaye.

Observation 7. — Inoculé le 18 juin, est trouvé, le 28 au matin (10ᵉ jour), étendu, dyspnéique, ayant eu vraisemblablement une crise la nuit, car le plus grand désordre règne dans la cage. Mort subite quelques heures plus tard.
Passages positifs par le lapin et le cobaye.

Observation 8. — Inoculé le 18 juin. Est trouvé, le 27 au matin (9ᵉ jour), dyspnéique, la tête et le cou fortement inclinés. Cette attitude s'accentue le lendemain au point que le nez vient au contact du plancher. Fait tout à coup, le 10ᵉ jour, une crise violente, provoquée par l'imitation d'une crise d'un lapin voisin ou par le bruit de celle-ci. Il se remet ensuite, le cou et la tête verticalement inclinés. Mort le 29 juin au matin (11ᵉ jour).
Passages, positif chez le lapin. Négatif chez le cobaye.

Observation 9. — Inoculé le 18 juin, paraissait triste le 28. Tout à coup le 29 (11ᵉ jour), présente une crise extrêmement violente au cours de laquelle s'élançant, tombant, s'élançant à nouveau, buttant contre le grillage et les barreaux de sa cage métallique, il se fracture les deux fémurs. A droite, la fracture, ouverte, donne issue à 2 centimètres d'os et saigne abondamment. L'animal est choqué. Son agonie, toutefois, se prolonge jusqu'au 30 au soir (12ᵉ jour).
Passages positifs chez le cobaye.

OBSERVATION 10. — Inoculé le 18 juin. Le 27 (9e jour), attitude penchée de la tête et du cou. Le soir, crise violente. Bris de la mangeoire et blessure de l'arcade sourcilière. Le lendemain, même attitude de la tête, dont le nez vient au contact du plancher. Crises chaque fois qu'on ouvre la porte de la pièce ou qu'on y fait du bruit. Autre crise dans la nuit du 28 au 29. Parésie générale, sans paralysie véritable. L'animal se tient sur ses pattes appuyé sur le grillage. Est sacrifié le soir du 11e jour.
Passages positifs par le lapin et le cobaye.

OBSERVATION 11. — Inoculé le 25 juin. A, la nuit du 2 au 3 juillet (8e jour), une crise violente au cours de laquelle il se brise le fémur. La fracture est ouverte et la plaie saignante donne issue à 3 centimètres d'os. Le lapin se tient couché, tranquille, mais dyspnéique. Sa fracture ne l'empêche pas de faire une deuxième crise qui le laisse étendu, agonisant. L'agonie persiste le lendemain 4 juillet (10e jour) où on le sacrifie.

OBSERVATION 12. — Inoculé le 29 juin, présente, le 7 juillet (8e jour), une inclinaison verticale de la tête et du cou qui s'accentue les jours suivants au point que le nez vient au contact du plancher. Le 10 et le 11, on constate, dans la cage, un désordre qui n'a pu être causé que par des crises. Le 12 (13e jour), parésie du train postérieur qui devient le lendemain une paraplégie complète. Incontinence des matières. L'aspect est celui d'une myélite dorso-lombaire. Mort le 15 juillet (16e jour). L'autopsie montre des fractures multiples des dernières vertèbres lombaires, les fractures comprimant la moelle, résultat évident des crises des 11e et 12e jours.
Passages chez le cobaye négatifs.

OBSERVATION 13. — Inoculé le 29 juin, est trouvé, le 9 juillet au matin (10e jour), agité et culbuté sur le dos, résultat évident d'une crise survenue la nuit. L'après-midi et le lendemain, l'ouverture de la porte ou le bruit fait dans la pièce provoquent des crises violentes après lesquelles il se remet sur ses pattes et paraît normal. Le 10 au soir, nouvelle crise après laquelle, tombé sur le dos, il n'arrive pas à se mettre d'aplomb. Le 11 (12e jour), autre crise. Pousse des gémissements plaintifs et paraît souffrir beaucoup. On le sacrifie.
Passages chez le cobaye positifs.

OBSERVATION 14. — Inoculé le 1er juillet, se livre, le 11 (10e jour), à une crise violente, au cours de laquelle il se blesse au nez contre le grillage. Gémit, paraît souffrir beaucoup. Le soir, est triste et ne mange pas. Le 12, il somnole, les yeux mi-clos, indifférent. Il ne se défend pas contre les fourmis qui accourent et dont on est obligé de le débarrasser. Est trouvé mort le 13 juillet au matin (12e jour).
Passages positifs.

OBSERVATION 15. — Inoculé le 1er juillet. Se livre, le 10 au matin (9e jour), au moment où on entre dans la pièce, à une crise extrêmement violente. Se débattant, se blesse à l'arcade sourcilière contre le grillage. L'après-midi, deuxième crise qui le laisse agité et dyspnéique. Paraît agonisant, le 11 juillet au matin. Est sacrifié.
Passages par le cobaye positifs.

OBSERVATION 16. — Inoculé le 1er juillet. Est, le 9 (8e jour), triste et se tient la tête penchée. Le lendemain, crise violente dès qu'on entre dans la pièce. Se remet d'aplomb, mais s'agite et tourne en cercle. Le soir, étendu, dyspnéique, il paraît déjà en état d'agonie. Mort le 11 juillet au matin (10e jour).
Passages positifs.

OBSERVATION 17. — Inoculé le 5 juillet, fait, le 12 (7e jour), une crise violente au cours de laquelle il renverse sa mangeoire et se fait une plaie au front. Crise plus violente encore le lendemain. Fracture du fémur. Celle-ci n'empêche pas le lapin de faire de nouvelles crises si on fait un bruit un peu violent. Pousse alors de véritables cris de douleur tels qu'on ne renouvelle pas l'expérience. Autre crise dans la nuit du 13 au 14. Le plus grand désordre règne dans la cage. Etendu, agonise. Mort le soir (9e jour).

OBSERVATION 18. — Inoculé le 5 juillet, paraissait normal le 12 au matin (7e jour). Le bruit qu'on fait intentionnellement provoque immédiatement une crise violente, au cours de laquelle il se blesse au front. Remis d'aplomb il se tient tranquille, mais triste et dyspnéique. Mort le 13 au matin (8e jour).

Passages par le cobaye positifs.

OBSERVATION 19. — Inoculé le 29 juin. Le 7 juillet (8e jour), attitude penchée de la tête et du cou. Tristesse, inappétence, faiblesse, parésie générale sans la moindre paralysie. Trouvé mort le 9 juillet (10e jour), sans qu'aucun autre symptôme ait été noté.

Passages négatifs.

***

Dans une première série d'expériences (1952-53), sur 50 lapins inoculés, 25 étaient demeurés indemnes ; 20 avaient présenté des crises épileptiformes presque toujours bénignes ; 3 avaient succombé à une rage paralytique et 2 à une rage cachectique. Une fois seulement, la nature rabique des crises avait pu être démontrée par les passages.

Une deuxième série de recherches (1953-1954) ayant porté sur 40 lapins, 5 sont demeurés indemnes ; 20 ont présenté des crises ; 15 ont succombé à des formes diverses : parétique, cachectique, sommeillante, pauci-symptomatique ; 3 ont guéri ; 12 fois (30 %), les passages effectués ont fourni un résultat positif.

En 1955, 34 à 36 passages ayant été effectués de cobaye à cobaye depuis le début des expériences, sur 21 lapins inoculés, un seul est demeuré indemne ; un lapin a présenté une forme parétique ; aucune des autres formes énumérées n'a été observée ; 19 lapins ont présenté des crises épileptiformes. Des passages n'ayant pu être effectués sur eux que 14 fois, 11 fois (78,57 %) le résultat a été positif.

Une réceptivité plus grande, une fréquence et une gravité accrues, une diminution par contre des formes paralytiques ressortent nettement de ces premières données.

Inoculés dans le cerveau, les lapins n'attirent, pendant toute une semaine, l'attention par aucun symptôme. C'est du 8e au 11e jour — le plus souvent le 9e ou le 10e — qu'apparaissent les premières manifestations. Fréquemment, la première consiste en une inclinaison verticale de la tête et du cou qui, peu marquée tout d'abord, s'exagère bientôt au point que le nez du lapin prend contact avec le plancher de la cage. L'incubation acquiert une grande fixité. Les longs délais observés parfois lors des premières expériences ont disparu. Après l'inclinaison prémonitoire de la tête ou en son absence, éclate

brusquement, avec la même soudaineté que chez l'homme, une crise épileptique vraie, une crise violente épileptiforme. Tout à coup, le lapin bondit dans sa cage ; il s'élancerait en dehors d'elle s'il n'était retenu par le grillage ; il retombe, rebondit, retombe encore ; étendu se débat pendant quelques minutes, puis se remet d'aplomb, un peu hébété seulement et légèrement dyspnéique. Cette crise demeure rarement unique. Il va s'en déclencher, à des intervalles variables, 2, 3, 4, 5 autres. Souvent c'est la nuit qu'elle se produisent. On en est averti, à la visite du matin, par le désordre extrême qui règne dans la cage : orge et verdure dispersées de tous côtés ; mangeoire renversée, parfois brisée..., etc. Peut-être le fait est-il dû à ce qu'observés pendant 10 heures de jour, les lapins, pendant les 14 autres, échappent au contrôle. On sait que pareille remarque a déjà été faite au sujet de la mort la nuit dans la maladie d'Aujeszky... Fréquemment, c'est à cette visite du matin que se produisent les crises. Ouverture brusque d'une porte ? Bruit de conversations ? Les bruits les plus divers : battement des mains, agitation du couvercle métallique des cages figurent, du reste, au premier rang des facteurs déclenchants. Au surplus, dans un local où plusieurs lapins Flury voisinent dans des cages grillagées, juxtaposées, une crise manque rarement d'en faire éclater une semblable chez un ou plusieurs congénères. Certains souvenirs lointains de la Salpétrière viennent forcément à l'esprit. Avec un peu de chance, il est possible d'assister à un spectacle des plus curieux. Un lapin bondit, tombe, rebondit plusieurs fois, puis se débat à grand fracas ; mais voici qu'aussitôt, un autre lapin, deux autres lapins qui paraissaient très calmes bondissent et à leur tour entrent en crises. Après quelques minutes, ils se remettent d'aplomb et, pour quelque temps, l'ordre règne à nouveau dans la pièce. Les passages par le cobaye ne se bornent pas à accroître la réceptivité du lapin et la fréquence des crises épileptiformes. Ils augmentent leur violence ainsi que la gravité du pronostic. Cette exagération de la violence est démontrée par des gémissements, parfois des cris de douleur au cours des accès, par la fréquence des plaies sanglantes auxquelles les crises donnent lieu : plaies de l'arcade orbitaire, du globe oculaire, du nez, de la région frontale ; par la fréquence surtout des fractures : fracture du fémur, des deux fémurs (1 observation), des vertèbres lombaires. Elles peuvent même être ouvertes et s'accompagner d'une issue de plusieurs centimètres d'os hors des téguments. La mort peut être déterminée ou hâtée par ces traumatismes. C'est au point que, pour les lapins Flury, des cages spéciales où les chocs seraient amortis, pourraient être nécessaires. L'exagération de la gravité est enfin démontrée par le fait que, lors des premières expériences, les crises épileptiformes comportaient souvent de longues survies et étaient même fréquemment susceptibles de guérison. Aux phénomènes convulsifs succèdent maintenant de l'abattement, de l'apathie, un affaiblissement général. Ces symptômes font place à un état agonique qui, après deux ou trois jours, se termine par la mort.

∴

Ainsi qu'il a été démontré par de nombreuses expériences, d'immunité croisée, le virus Flury n'est nullement un virus pararabique ou virus B. Il ne fait pas exception à la règle de l'unicité. La nature rabique des crises épileptiformes est indéniable, mais les passages qui permettent d'en fournir la preuve offrent des singularités. Si un résultat positif fixe l'opinion de façon absolue, il n'en est pas de même d'un résultat négatif. Des cobayes demeurent indemnes, alors qu'un lapin a succombé après avoir présenté des crises typiques, identiques à celles dont les passages sont positifs. Ainsi qu'il est dit plus haut, un seul résultat positif avait été obtenu dans une première série d'expériences. 12 l'ont été dans une deuxième (30 %). 14 fois seulement, des passages ayant pu être effectués dans une dernière série de recherches, le résultat a été positif 11 fois (78,57 %). 9 passages effectués chez le cobaye seul ont donné 6 résultats positifs et 3 négatifs. Effectués à la fois chez le lapin et chez le cobaye, ces passages ont été 3 fois positifs chez l'un et chez l'autre. Une fois le résultat, positif chez le cobaye, a été négatif chez le lapin ; 1 fois — fait imprévu — le résultat, positif chez le lapin, a été négatif chez le cobaye. La raison de ces discordances échappe grandement. Les résultats négatifs sont-ils le fait d'une faiblesse ou au contraire d'un renforcement du virus ? Traces de virulence (Babès) (1), le virus Flury n'étant pas assez puissant pour produire une rage paralytique, mais l'étant suffisamment pour déterminer des crises épileptiformes ? Au contraire, auto-stérilisation dans l'encéphale (C. Levaditi, V. Sanchez Bayarri et R. Schoen) (2), le virus étant détruit par le jeu des forces défensives de l'organisme qui, par leur localisation et leur intensité, aboutissent néanmoins à la mort ? Nous avons montré, par des expériences sur le coq (3), que la rage pouvait prendre place parmi les infections mortelles auto-stérilisables. Des faits analogues ont été observés chez la souris par MM. Jelesic et Atanasiu (4). Des souris vaccinées avec un vaccin fort mourant de rage, les passages sont négatifs, alors que les souris vaccinées avec un produit faible fournissent des passages positifs. Ce point est important. Alors même qu'un animal aura succombé à une infection typique, il sera prudent de ne pas faire servir le virus à de nouvelles recherches avant de s'être assuré qu'il n'a pas été auto-stérilisé. La négligence de cette précaution semble avoir été la cause de plusieurs échecs, voire de déconvenues dans des envois de virus d'un laboratoire à un autre.

∴

(1) Ces *Archives*, sept. 1953, 284-285.

(2) C. Levaditi, V. Sanchez Bayarri et R. Schoen. — Neuro-infections auto-stérilisables (encéphalite, herpès, rage). *Soc. Biol.*, 24 mars 1928, 911-914.

(3) P. Remlinger et J. Bailly. — La rage et les neuro-infections mortelles auto-stérilisables. *Soc. Biol.*, 19 oct. 1929, 296-299.

(4) Z. Jelesic et P. Atanasiu. — Sur les paralysies des souris immunisées dans le test de protection des différents vaccins antirabiques. *Ann. Inst. Pasteur*, 1955, I, 786-789.

En résumé, alors que les passages par le lapin des virus de rue habituels aboutissent à la fixité de l'incubation et au renforcement du facteur paralytique, les premiers passages du virus Flury par le cobaye ont pour conséquence une diversité très grande des formes cliniques, les passages ultérieurs une fréquence accrue de ces crises convulsives qui caractérisent essentiellement le virus Flury, ainsi qu'une augmentation de leur violence et de leur gravité. Il y a certainement indication à poursuivre ces passages davantage encore. Les résultats de cette nouvelle série sont difficilement prévisibles. Ils pourraient être d'un grand intérêt. Le virus Flury est donc un virus spécial, un « virus à surprises », pourrait-on dire. C'est avec raison qu'il n'est pas appliqué à la vaccination de l'homme. N'est-il pas susceptible de présenter des inconvénients pour la vaccination des animaux ? Le moins qu'on puisse dire est que, pour la préparation de vaccins formolés, phéniqués, etc., il ne paraît pas présenter d'avantages sur les virus pasteuriens classiques. Deux groupes de chiens sont vaccinés par des vaccins phéniqués obtenus les uns avec un virus classique, les autres avec le virus Flury. Ils sont éprouvés dans les masséters avec une même quantité d'émulsion virulente. Les résultats sont sensiblement égaux dans les deux cas. Ne peut-on pas craindre que, traité par l'une quelconque des nombreuses méthodes d'atténuation, ce « virus à surprises » ne renferme fortuitement — tel un vaccin Salk — des germes encore vivants ? Une mésaventure récente est de nature à conseiller la prudence. Ainsi que nous l'avons proposé, un colloque réunissant un petit nombre de rabiologues s'intéressant au virus Flury pourrait, au point de vue scientifique pur comme au point de vue pratique, avoir son utilité.

NÉCESSITÉ D'UNE CONFÉRENCE RESTREINTE SUR LE VIRUS RABIQUE FLURY ET LE SÉRUM ANTIRABIQUE

par P. REMLINGER

La « congressite » est une maladie médicale qui, en 1955, sévit à l'état aigu. Sauf erreur ou omission, il ne va pas se tenir, cette année, moins de 173 Congrès médicaux, presque tous à Paris, à Londres ou dans les grandes cités universitaires, parfois cependant dans des villes plus modestes qu'on est un peu étonné de rencontrer dans l'occurrence [1], Déjà, dès avril 1955, 70 Congrès sont prévus pour 1956. En dehors de la réclame qu'elles constituent pour quelques personnalités et des agréments touristiques qu'elles offrent certainement, ces réunions à grand fracas sont-elles bien utiles scientifiquement ? Nous avons, en 1950, émis l'opinion qu'une Conférence internationale de la rage aurait intérêt à se tenir sous une forme plus modeste [2]. Etait-il nécessaire qu'elle siégeât dans une capitale dont l'atmosphère, la vie trépidante, les multiples attractions sont peu propices au travail ? N'était-il pas possible d'envisager une réunion qui n'aurait rien de spectaculaire, ne comprendrait qu'un petit nombre de véritables rabiologues, ne recherchant, à l'abri de l'auditoire et de la grande presse, d'autre satisfaction que celle de s'instruire et de passer deux ou trois jours dans l'intimité de collègues attachés à la même spécialité ? Il nous était apparu que l'Espagne était indiquée comme siège de cette réunion et que les décors prestigieux de Montserrat et de l'Escorial conviendraient particulièrement. C'était beaucoup demander... Les grands animateurs qu'étaient R. KRAUSS et Claudio FERMI étant morts, cette suggestion n'a pas été retenue et la rage a été, à Rome, en 1954, sous la vice-présidence du Dr VERARAGHAVAN, un simple satellite du Congrès international de micro-

(1) *Presse méd.*, 19 février et 12 mars 1955.

(2) P. REMLINGER. — Ce que devra être la prochaine Conférence internationale de la rage, *Revue d'Immunologie*, 1950, 382-385.

Reçu pour publication le 16 mai 1955

biologie. Aucun des problèmes les plus intéressants que pose l'étude de la rage n'a été abordé.

Cependant, l'agitation des grands Congrès, la difficulté qui en résulte pour les échanges d'idées, d'opinions, d'informations commence à déterminer de nombreux chercheurs à se grouper dans des réunions restreintes, intimes, où le travail est plus productif que dans un Congrès. D'où la vogue croissante des « symposium », des « colloques ». Ils ont fait l'objet d'une étude importante du C.I.O.M.S. (Conseil des Organisations Internationales des Sciences Médicales) [1], étude dont M. André Plichet a donné une excellente analyse [2]. Nous ferons à l'un et à l'autre de nombreux emprunts. Qu'est-ce qu'un colloque ? [3] On peut, avec le CIOMS, le définir : une réunion internationale soigneusement préparée, groupant pendant plusieurs jours un très petit nombre de spécialistes de premier plan, discutant un sujet bien défini à l'exclusion de toute question sans rapport avec le dit sujet. Bien que la recrudescence générale de la rage, les nombreuses communications et rapports de M. le Professeur Ramon [4] aient fait d'elle une des grandes questions d'actualité internationale, la rage ne saurait convenir à une conférence restreinte. La question est trop vaste. Les vaccins Flury, le sérum antirabique constituent, par contre, des sujets limités, bien définis. Leur importance théorique et pratique est assez grande ; ils ressortissent à des branches scientifiques assez variées pour qu'un nombre suffisant de chercheurs puisse avoir, à leur sujet, intérêt à se réunir. Une ville dont l'austérité n'exclurait pas l'agrément constituerait un cadre où, pendant 2 ou 3 jours on pourrait vivre confraternellement avec profit et sans ennui. Il paraît préférable qu'une de ces conférences restreintes ne soit pas le satellite d'un Congrès international. Il n'est pas impossible toutefois, que des considérations pratiques et économiques déterminent son rattachement à l'un d'eux. Dans ce cas, ainsi que le note le CIOMS et contrairement à ce qui eut lieu lors de la dernière Conférence de la rage, il y aurait intérêt à ce que le colloque précédât le Congrès au lieu de le suivre. On s'occupe actuellement de la réunion à Tanger, en mars 1956, d'un grand Congrès médical international. Le cas échéant, il ne devrait avoir aucun rapport avec une Conférence restreinte relative à deux sujets particuliers pour l'étude desquels Tanger n'est nullement indiqué.

***

(1) L'Organisation d'un colloque. Conseils pratiques. *Bulletin du CIOMS*, 5, 3-4, juillet-décembre 1954.

(2) André Plichet. — Le colloque. *Presse méd.*, 16 mars 1955, p. 412.

(3) Le terme de « colloque », dont l'usage tend à se répandre, est passible de critiques dans l'acception nouvelle qu'on voudrait lui attribuer aujourd'hui. « Conférence restreinte » ou « Congrès restreint » conviendraient sans doute mieux.

(4) Prof. Ramon. — *Acad. Sciences*, 22 nov. et 20 déc. 1954 ; *Acad. de Méd.*, 13 février et 1er mars 1955 ; *Revue d'Immunologie*, 1954, 304-321, et 1955, 1-26.

Le virus Flury n'a encore été rencontré que chez la petite fillette américaine demeurée ainsi son unique victime. Pour cette raison, nous l'avons appelé : « virus isolé », « exceptionnel » si on préfère. Malgré cette circonstance — à priori défavorable — le virus Flury a été, grâce à une active propagande (qui peut-être en rappelle d'autres), répandu rapidement dans un grand nombre de pays. Son action si particulière chez le lapin où, quand il n'est pas complètement inactif, il détermine des formes curables, épileptiforme, sommeillante, récurrente... etc., l'a fait, avec raison, exclure de la vaccination humaine et réserver à la vaccination du chien. Ici même, il résulte d'expériences comparatives avec les vaccins classiques, phéniqués, formolés..., eux totalement inactivés, que la supériorité du *virus-vaccin* Flury « n'est pas des plus évidentes et, en tout cas, n'est pas éclatante » (RAMON). A l'encontre des vaccins précités, son innocuité est relative et non absolue. Préparé pour l'emploi chez le chien avec un virus du 40ᵉ au 50ᵉ passage, il est encore virulent pour les animaux de laboratoire inoculés dans le cerveau. 179 passages seraient nécessaires pour qu'il soit bien toléré par le cerveau du cobaye. On conçoit, dans ces conditions, la difficulté et la lenteur de sa préparation. Si on ajoute à cela que le vaccin Flury — virus-vaccin — ne se multiplie pas dans l'organisme du vacciné à partir d'une dose extrêmement minime comme le vaccin Jenner, comme le virus charbonneux de Pasteur, on peut se demander, dans l'état actuel de nos connaissances, si ce n'est pas prématurément que ce vaccin est passé d'un laboratoire scientifique dans la pratique vétérinaire. D'où l'intérêt d'une réunion spéciale à son sujet.

Le sérum antirabique soulève lui aussi plusieurs questions. Obtenu chez le mouton avec des virus de rue dépourvus sans doute de fortes propriétés antigéniques, il a donné pendant longtemps des résultats si décevants qu'on a pu douter de son efficacité. L'emploi du cheval, d'antigènes plus actifs, une technique meilleure et plus prolongée ont permis récemment d'obtenir des sérums plus puissants, « hyperimmums », riches en promesses [1]. Est-il préférable d'injecter ceux-ci sous la peau de l'abdomen ou au siège même des morsures ? Ne sont-ils efficaces qu'un petit nombre d'heures après l'accident ? Des doses répétées donnent-elles des résultats inférieurs à ceux d'une dose massive ? Ne convient-il pas, si on emploie un de ces sérums, de différer quelque peu le début des injections de vaccin, la fixation du sérum sur le vaccin pouvant amener chez le mordu un retard dans l'apparition des anticorps ? Ces points gagneraient certainement à être débattus dans l'intimité d'un petit nombre de spécialistes éprouvés, au lieu d'être abordés dans des publications en plusieurs langues éparses dans le temps et dans l'espace, émanant d'auteurs éloignés les uns des autres, ne se connaissant que de nom ?

∴

(1) D'ANTONA et FALCHETTI. — VIᵉ Congrès Intern. de microbiologie, Rome, 6-12 sept. 1953, vol. II, 122.

Le CIOMS insiste avec raison sur ce que les Rapports à ces Conférences restreintes doivent être distribués longtemps à l'avance afin de pouvoir être non pas simplement feuilletés, mais minutieusement étudiés par les participants. Plusieurs mois de préparation sont nécessaires. Il insiste aussi sur ce que les congressistes doivent être bien équilibrés au point de vue scientifique comme au point de vue géographique, polyglottes autant que possible, et surtout sur l'importance du Président, chargé tour à tour de l'organisation et de la direction de la réunion. Outre que son autorité scientifique doit être incontestable, il a besoin d'être diplomate, impartial, d'avoir une attitude à la fois ferme et amicale pour tous..., etc. Ces conditions sont assurément applicables à un Congrès restreint sur le virus Flury et le sérum antirabique. Elles présentent, ici comme ailleurs certaines difficultés de réalisation. L'organisation de Conférences destinées à réaliser la coopération internationale dans le domaine de la recherche médicale est depuis plusieurs années la principale activité de la « Fondation Ciba » (1) suisse ainsi que son nom l'indique. Son siège exclusif est à Londres et la langue anglaise y est largement prédominante. Le CIOMS (International) jouit d'une égale autorité. Plusieurs « colloques » ont été organisés par lui, avec grand succès, chaque fois dans des endroits différents. Les sollicitations dont il est l'objet sont nombreuses et, pour des raisons diverses, beaucoup ne peuvent pas être prises en considération. Souhaitons que nos deux questions relatives à la vaccino- et à la sérothérapie de la rage suscitent de sa part un intérêt particulier et soient l'objet d'une décision favorable.

---

(1) *Loc. cit.*, *Bulletin du CIOMS*, 20-26.

TITRAGE DE LA VIRULENCE DU VIRUS RABIQUE SUR LE CHIEN

par A. DONATIEN (*in memoriam*), J. POUL et R. RAMPON

Le titrage de la virulence des virus rabiques, en vue du contrôle de l'efficacité des vaccins antirabiques, par exemple, s'effectue, soit sur la souris suivant la méthode de HABEL (2), soit sur le lapin par la méthode de BEQUIGNON et VIALAT (3). Nous rapportons ici les résultats d'essais poursuivis, de janvier 1952 à décembre 1954, en vue de rechercher si l'on pouvait utiliser aussi le chien pour l'étude de la virulence du virus rabique fixe inoculé par la voie intracérébrale. Nous indiquerons d'abord la technique que nous avons employée à cet effet.

Technique. — Le virus d'épreuve est la souche de virus fixe Tanger. Pour chacun des titrages, on dispose de 25 chiens qui reçoivent par la voie intracérébrale, 0 cc, 4 de suspensions rabiques renfermant des dilutions progressives de virus, allant de 10^{-2} à 10^{-6}. Ces dilutions sont préparées de la façon suivante : un fragment d'encéphale de lapin mort de rage à virus fixe (ou sacrifié à l'agonie) est broyé au pilon dans un mortier refroidi, et additionné d'une quantité suffisante d'eau distillée, également refroidie, pour obtenir une suspension au 1/10 ; après centrifugation pendant 4 minutes à 2.500 tours minute, le liquide surnageant est utilisé pour préparer, toujours en eau distillée refroidie, des dilutions progressives. Cinq chiens sont inoculés avec chacune des dilutions, en commençant par celles qui renferment le moins de virus. Il faut environ 1 h. 30 pour inoculer les 25 chiens. Au bout d'une quinzaine de jours les résultats sont connus et interprétés par la méthode de REED et MUENCH (1) ; cependant, les animaux survivants sont gardés en observation pendant un mois et,

Reçu pour publication le 16 juin 1955

s'ils contractent la rage dans des délais inhabituels, un contrôle par passage sur le lapin est effectué.

Les chiens inoculés ont été amenés au chenil de l'Institut Pasteur par les services de la fourrière d'Alger. On les a groupés par lots de 25, en essayant de constituer des lots uniformes, opération très difficile, pour ne pas dire impossible. Il faudrait en effet, pour aboutir à des résultats exactement comparables, réunir un nombre suffisant de chiens de même race, même sexe, même âge et même poids, ce que nous n'avons jamais réussi à réaliser. Certains de ces chiens, dont on ignorait en général les antécédents, pouvaient même avoir été vaccinés contre la rage et posséder ainsi une résistance plus ou moins grande à l'inoculation intracérébrale du virus rabique d'épreuve. Nous avons donc dû utiliser les chiens sans tenir compte de ces facteurs individuels, la critique des résultats et le calcul des erreurs permettant de dire si les titrages étaient valables dans les conditions ainsi définies.

Voici un exemple détaillé d'un des titrages effectués et du calcul de la DL_{50} auquel il a donné lieu.

Passage n° 3.044 sur lapin — mars 1952 — 25 chiens inoculés.

Dilutions employées	Nombre d'animaux inoculés	Morts	Survies	Totaux cumulatifs		Pourcentage de décès
				Morts	Survies	
10^{-2}	5	4	1	14	1	93,3
10^{-3}	5	4	1	10	2	83,3
10^{-4}	5	4	1	6	3	66,6
						• DL_{50}
10^{-5}	5	1	4	2	7	22,2
10^{-6}	5	1	4	1	11	8,3

La DL_{50} est comprise entre 10^{-4} et 10^{-5}. La fraction à ajouter à -4 pour avoir le point exact DL_{50} est donnée par la formule :

$$\frac{\text{mortalité immédiatement supérieure à 50 \%} - 50}{\text{mortalité immédiatement supérieure à 50 \%} - \text{mortalité immédiatement inférieure à 50 \%}}$$

ce qui dans l'exemple étudié, donne : $\frac{66,6 - 50}{66,6 - 22,2} = 0,37$

d'où $DL_{50} = 10^{-4,37}$ (4).

De janvier 1952 à décembre 1954, nous avons procédé ainsi à 12 titrages sur le chien, avec les résultats ci-après :

Année 1952 —	janvier :	passage n°	3.041	sur lapin —	$DL_{50} = 10^{-4,68}$
	mars :	—	3.044	—	— — $= 10^{-4,37}$
	avril :	—	3.047	—	— — $= 10^{-4,80}$
	mai :	—	3.049	—	— — $= 10^{-4,50}$
	juillet :	—	3.052	—	— — $= 10^{-4,25}$
Année 1953 —	mars :	—	3.065	—	— — $= 10^{-4,51}$
	juillet :	—	3.074	—	— — $= 10^{-4,84}$
	nov. :	—	3.081	—	— — $= 10^{-4,0}$
	déc. :	—	3.082	—	— — $= 10^{-5}$
Année 1954 —	mars :	—	3.088	—	— — $= 10^{-4,62}$
	avril :	—	3.089	—	— — $= 10^{-4,68}$
	déc. :	—	3.105	—	— — $= 10^{-4,54}$

Ainsi au cours des 12 titrages de la virulence du virus rabique fixe souche Tanger pour le chien inoculé par la voie intracérébrale, sur un total de 292 chiens répartis en 12 lots, sans tenir compte de la race, de l'âge, du sexe, du poids et des antécédents des animaux inoculés, la DL_{50} a varié entre 10^{-4} et 10^{-5}. Tous ces titrages ont été effectués sur le chien à partir d'encéphale de lapin producteur de virus et il a été fait 65 passages sur lapin entre le premier et le dernier titrage.

∴

Ces résultats, basés sur un petit nombre d'expériences sont-ils significatifs du point de vue statistique et peut-on en tirer une conclusion générale ? Pour répondre à cette question nous ferons appel à l'épreuve du χ^2 de Pearson, qui permettra de se rendre compte si les écarts constatés entre les pourcentages réels de mortalité observés au cours de chacun des titrages et les pourcentages théoriques calculés par la méthode de détermination de la DL_{50} de Reed et Muench sont seulement le fait du hasard ou s'ils tiennent à des différences de réceptivité ou de résistance des chiens inoculés. Appliquée aux chiffres obtenus dans les 12 titrages, l'épreuve du χ^2 nous a donné :

Passage n°	Dilutions	Rapport morts/inoculés	Mortalité: Fréquence observée	Mortalité: Fréquence théorique calculée (DL_{50})	Mortalité: Ecart absolu	χ^2	
3 041	10^{-2}	5/5	1	1	0		Pour 2 degrés de liberté, χ^2 au seuil de 5 % = 5,99. $\chi^2=0{,}016\times5=0{,}080$.
	10^{-3}	5/5	1	1	0		
	10^{-4}	4/5	0,8	0,857	0,057	0,003	
	10^{-5}	2/5	0,4	0,333	0,067	0,013	
						0,016	
3 044	10^{-2}	4/5	0,8	0,933	0,133	0,018	Pour 3 degrés de liberté, χ^2 au seuil de 5 % = 7,81. $\chi^2=0{,}211\times5=1{,}055$.
	10^{-3}	4/5	0,8	0,833	0,033	0,001	
	10^{-4}	4/5	0,8	0,666	0,134	0,026	
	10^{-5}	1/5	0,2	0,222	0,022	0,002	
	10^{-6}	1/5	0,2	0,083	0,117	0,164	
						0,211	
3 047	10^{-2}	5/5	1	1	0		Pour 3 degrés de liberté, χ^2 au seuil de 5 % = 7,81. $\chi^2=0{,}043\times5=0{,}215$.
	10^{-3}	5/5	1	1	0		
	10^{-4}	4/5	0,8	0,875	0,075	0,006	
	10^{-5}	2/5	0,4	0,428	0,028	0,001	
	10^{-6}	1/6	0,16	0,10	0,060	0,036	
						0,043	
3 049	10^{-2}	5/5	1	1	0		Pour 3 degrés de liberté, χ^2 au seuil de 5 % = 7,81. $\chi^2=0{,}211\times5=1{,}055$.
	10^{-3}	5/5	1	1	0		
	10^{-4}	2/5	0,4	0,625	0,225	0,079	
	10^{-5}	3/5	0,6	0,375	0,225	0,132	
	10^{-6}	0/5	0	0			
						0,211	
3 052	10^{-2}	4/5	0,8	0,99	0,19	0,036	Pour 3 degrés de liberté, χ^2 au seuil de 5 % = 7,81. $\chi^2=0{,}081\times5=0{,}405$.
	10^{-3}	4/4	1	0,88	0,12	0,016	
	10^{-4}	4/5	0,8	0,66	0,14	0,029	
	10^{-5}	0/5	0	0	0		
	10^{-6}	0/5	0	0	0		
						0,081	
3 065	10^{-2}	6/6	1	1	0		Pour 3 degrés de liberté, χ^2 au seuil de 5 % = 7,81. $\chi^2=0{,}147\times5=0{,}735$.
	10^{-3}	4/5	0,8	0,90	0,10	0,111	
	10^{-4}	5/5	1	0,85	0,15	0,026	
	10^{-5}	1/5	0,2	0,16	0,04	0,010	
	10^{-6}	0/5	0	0	0		
						0,147	

Passage n°	Dilutions	Rapport morts / inoculés	Mortalité : Fréquence observée	Mortalité : Fréquence théorique calculée (DL_{50})	Mortalité : Ecart absolu	χ^2	
3 074	10^{-2}	5/5	1	1	0		Pour 3 degrés
	10^{-3}	5/5	1	1	0		de liberté,
	10^{-4}	4/5	0,8	0,870	0,070	0,005	χ^2 au seuil de
	10^{-5}	2/5	0,4	0,428	0,028	0,001	5 % = 7,81.
	10^{-6}	1/5	0,2	0,110	0,090	0,073	$\chi^2 = 0{,}079 \times 5 = 0{,}395$.
						0,079	
3 081	10^{-2}	5/5	1	1	0		Pour 3 degrés
	10^{-3}	1/4	0,25	0,625	0,375	0,225	de liberté,
	10^{-4}	3/4	0,75	0,50	0,25	0,125	χ^2 au seuil de
	10^{-5}	1/5	0,20	0,111	0,089	0,071	5 % = 7,81.
	10^{-6}	0/5	0	0	0	[illegible]	$\chi^2 = 0{,}421 \times 5 = 2.105$.
						0,421	
3 082	10^{-2}	5/5	1	1	0		Pour 3 degrés
	10^{-3}	5/5	1	1	0		de liberté,
	10^{-4}	3/4	0,75	0,857	0,107	0,013	χ^2 au seuil de
	10^{-5}	2/4	0,50	0,50	0		5 % = 7,81.
	10^{-6}	1/5	0,20	0,125	0,075	0,045	$\chi^2 = 0{,}058 \times 5 = 0{,}290$.
						0,058	
3 088	10^{-2}	5/5	1	1	0		Pour 3 degrés
	10^{-3}	5/5	1	1	0		de liberté,
	10^{-4}	5/5	1	1	0		χ^2 au seuil de
	10^{-5}	1/5	0,20	0,20	0		5 % = 7,81.
	10^{-6}	0/5	0	0	0		$\chi^2 = 0$.
3 089	10^{-2}	5/5	1	1	0		Pour 3 degrés
	10^{-3}	5/5	1	1	0		de liberté,
	10^{-4}	4/5	0,8	0,857	0,057	0,003	χ^2 au seuil de
	10^{-5}	2/5	0,4	0,333	0,067	0,013	5 % = 7,81.
	10^{-6}	0/5	0	0	0		$\chi^2 = 0{,}016 \times 5 = 0{,}080$.
						0,016	
3 105	10^{-2}	5/5	1	1	0		Pour 3 degrés
	10^{-3}	3/5	0,6	0,83	0,23	0,063	de liberté,
	10^{-4}	4/5	0,8	0,70	0,10	0,014	χ^2 au seuil de
	10^{-5}	2/5	0,4	0,33	0,07	0,014	5 % = 7,81.
	10^{-6}	1/5	0,2	0,09	0,11	0,134	$\chi^2 = 0{,}225 \times 5 = 1{,}125$.
						0,225	

Ainsi les 12 titrages sont valables puisque leurs χ^2 respectifs sont inférieurs aux valeurs de χ^2 au seuil de 5%, données dans les tables pour 3 degrés de liberté.

Les différences de réceptivité au virus rabique observées sont donc le fait du hasard de l'échantillonnage, et les 12 lots de chiens employés représentent bien une population homogène quant à sa sensibilité à l'inoculation intracérébrale du virus rabique fixe, souche Tanger. On peut donc en conclure que le chien en Algérie est utilisable pour l'étude de la virulence du virus rabique, donc aussi pour le contrôle de l'efficacité des vaccins antirabiques, ce qui représente certainement un gros avantage pour l'étude et la mise au point des vaccins antirabiques destinés aux chiens, puisqu'on peut alors les essayer sur le chien lui-même. En Algérie où, comme le signale Edm. SERGENT (**5**), 88,09 % environ des personnes mordues le sont par des chiens, où le chien représente 87,70 % des animaux mordeurs et où la prophylaxie médicale de la rage comporte la vaccination de la population canine toute entière, on ne saurait se placer dans des conditions expérimentales meilleures qu'en essayant sur le chien un vaccin destiné au chien.

Institut Pasteur d'Algérie.

BIBLIOGRAPHIE

(1) L. T. REED et H. MUENCH. — *Amer. J. Hyg.*, **27**, 1938, 493.

(2) K. HABEL. — *Pub. Health. Rep.*, **55**, 1940, 1473.

(3) R. BÉQUIGNON et Ch. VIALAT. — *Ann. Inst. Pasteur*, 1953.

(4) P. LÉPINE et R. SOHIER. — Techniques de laboratoire appliquées au diagnostic des maladies à virus. Masson et Cie, 1954, 479 pages.

(5) Edmond SERGENT. — Rapport sur le fonctionnement de l'Institut Pasteur d'Algérie en 1950, *Arch. Inst. Pasteur d'Algérie*, **29**, 2, 1951, 170.

LA PRATIQUE DE LA BCG-RÉACTION EN ALGÉRIE

par L. PARROT et A. CATANEI

En collaboration avec H. FOLEY, l'un de nous écrivait récemment dans ces *Archives* : « L'expérience a montré que le BCG, vivant ou mort, est un « réactif » bien supérieur à la tuberculine pour déceler l'allergie tuberculeuse, naturelle ou post-vaccinale ; on ne peut plus affirmer désormais qu'un individu est ou n'est pas, est encore ou n'est plus allergique — c'est-à-dire infecté ou non par le bacille de KOCH ou par le bacille atténué de CALMETTE et GUÉRIN — si on ne l'a pas soumis préalablement à la BCG.V- ou à la BCG.T-réaction. Cette supériorité diagnostique du BCG apparaît telle qu'on doit tenir maintenant pour caduques ou comme sujettes à révision tout au moins, bien des inductions ou déductions formulées en matière d'« immunité » antituberculeuse, de prophylaxie et de vaccination d'après les seules données des épreuves tuberculiniques (**11**) ». Il paraît donc inévitable qu'on inscrive bientôt la BCG-réaction à côté, sinon à la place de celles-ci (cuti-, intradermo-, percuti-réaction) dans les textes officiels qui régissent, en France, la prémunition antituberculeuse. Déjà, l'Académie nationale de Médecine vient de s'engager sur cette voie de raison. A la suite d'un Rapport de M. COURCOUX (**10**) elle a approuvé, en effet, un projet de règlement d'administration publique, concernant l'extension à l'Algérie de la vaccination obligatoire par le BCG, calqué sur le règlement métropolitain dans l'ensemble, mais où les termes restrictifs de « réactions *tuberculiniques* » — qui obligent à rechercher l'allergie naturelle ou post-vaccinale uniquement avec de la tuberculine — sont remplacés par ceux, plus libéraux et plus scientifiques, de « réactions *allergiques* ». Ainsi, l'usage de la BCG-réaction, qui entre dans cette catégorie générale d'épreuves, va se trouver implicitement autorisé en Algérie ; on peut espérer qu'il servira sous peu à juger de l'opportunité de la vaccination antituberculeuse obligatoire. En dehors de cette éventualité prochaine, la BCG-réaction compte dès aujourd'hui parmi les menues interventions courantes du médecin praticien. C'est pourquoi nous avons cru opportun d'exposer ici,

Reçu pour publication le 28 mai 1955

d'après nos observations, quelle en est la technique qui nous semble la mieux adaptée aux conditions du milieu algérien, en vue de la recherche, individuelle ou collective, de l'allergie.

⁂

Certes, le terme de « technique » peut paraître, au premier abord, un bien gros mot, s'agissant d'une opération aussi simple, aussi anodine et aussi connue maintenant. Tout le monde sait que l'épreuve de la BCG-réaction (*) représente une manière de « cuti » à la Pirquet (**2**), dans laquelle le vaccin de Calmette et Guérin remplace avantageusement la tuberculine. Cependant, elle comporte certains détails d'application qu'il est bon d'examiner. Nous considérerons donc successivement : 1° le « réactif », c'est-à-dire le vaccin BCG à utiliser (a/ vivant ou mort ; b/ teneur en microbes) ; 2° l'inoculation proprement dite du réactif (a/ siège, b/ mode, c/ instruments) ; 3° les résultats et leur « lecture ».

1. Le *réactif*. — a) On peut employer soit du vaccin *vivant* (= BCG.V-réaction), soit du vaccin tué par chauffage (= BCG.T-réaction), qui donnent des résultats sensiblement égaux (**3**). Avec le vaccin *vivant*, l'épreuve a pour premier effet d'infecter positivement le sujet éprouvé (s'il ne l'est déjà du fait d'une contamination naturelle ou d'une vaccination antécédente) et, par suite, de le mettre en état d'allergie pendant une période de temps plus ou moins longue. Le vaccin *tué* le laisse, au contraire, dans le *statu quo ante*. Le choix entre le réactif vivant et le réactif mort dépend du but que l'on se propose. Si l'on désire, par exemple, suivre l'évolution de l'allergie post-vaccinale chez des prémunis, déterminer le moment de son apparition, sa persistance, sa durée, ses variations d'intensité, etc., il est bien évident que la BCG.T-réaction, qui ne trouble en rien le comportement physiologique naturel des individus, convient seule. En dehors des investigations spéculatives de ce genre, l'épreuve de la BCG.V-réaction est utilisable dans toutes les circonstances, sous quelques réserves. Ainsi qu'on l'a dit, appliquée à des sujets déjà vaccinés, elle n'offre que des avantages, puisque les bacilles vivants ainsi réinoculés « servent de dose de rappel » (**1**), renforcent peut-être la résistance acquise (**7**) et, en tout cas, l'entretiennent ; à l'égard des sujets « neufs », on reconnaît unanimement qu'elle ne peut leur nuire, même s'ils se trouvent en état d'allergie naturelle évidente, l'expérience étrangère ayant ramené en France, touchant ce point, d'anciennes notions rassurantes, établies par

---

(*) On dit aussi : BCG-*test*. Nous préférons traduire le mot anglais *test* par le mot français « épreuve » (« test », en français, a une signification toute différente). Nous rejetons de même le verbe argotique dérivé, « tester » (sauf dans son acception normale, qui implique une disposition testamentaire) ; nous disons : « éprouver ».

M. Calmette lui-même (**6**). Mais une BCG.V-réaction suivie d'un résultat négatif, parce qu'elle provoque l'infection de l'individu éprouvé et lui confère en conséquence un certain degré de prémunition — probablement labile et de courte durée — ne doit en aucun cas dispenser de le soumettre ultérieurement à une vaccination régulière et complète. D'autre part, la réglementation actuelle réserve formellement l'inoculation infectante, qui constitue cette vaccination régulière, aux seuls anergiques (ou apparemment tels...) ; elle semble donc *a priori* interdire la BCG.V-réaction, infectante aussi (*)... De nouvelles prescriptions administratives feront probablement connaître quelle sorte de BCG, le vivant ou le mort, est autorisée pour le dépistage pré-vaccinal de l'allergie naturelle (**) chez les personnes assujetties à la vaccination antituberculeuse obligatoire. En attendant, c'est à la BCG.T-réaction qu'on aura sans doute le plus communément recours.

b) Qu'on adopte l'une ou l'autre épreuve, la teneur du réactif en microbes qui, d'après notre expérience, donne des résultats constants, est de sept centigrammes et demi de bacilles Calmette-Guérin par centimètre cube (soit 75 milligrammes, suivant le langage moderne). C'est la concentration même du vaccin destiné à la prémunition par scarifications cutanées (BCG.S). Sur demande, l'Institut Pasteur d'Algérie délivre aussi un « vaccin BCG.T » qui n'est autre que le BCG.S chauffé à 70° pendant une heure, spécialement en vue de la BCG.T-réaction. Depuis sept ans bientôt que H. Foley et l'un de nous s'en sont servis systématiquement pour la recherche de l'allergie, naturelle ou post-vaccinale, chez plusieurs centaines de vaccinés, de revaccinés et de sujets « neufs », Blancs ou Négroïdes, ce BCG.T n'a accusé aucune défaillance : tous les prémunis notamment, à de rares exceptions transitoires près, y ont réagi et y réagissent encore avec la plus claire évidence (**5**, **8**, **9**). L'addition de glycérine au vaccin, naguère conseillée, n'est pas indispensable ; elle complique un peu la préparation du réactif, pour un gain statistique moins régulièrement certain et moins marqué qu'il n'avait d'abord semblé (**4**).

2. *L'inoculation.* — a) Pour la BCG-réaction comme pour la vaccination antituberculeuse par scarifications de la peau, le lieu d'élection correspond, en Algérie, particulièrement dans les milieux ruraux et lorsqu'il s'agit d'épreuves collectives, à la partie inférieure d'une des régions deltoïdiennes, peu couvertes en général, en tout cas promptement dénudées, d'une contention et d'une observation faciles ; c'est en outre celles qu'une accoutumance plus que centenaire à la vaccination jennérienne fait, d'ordinaire, présenter spontanément, quel que soit l'âge du patient. L'expression « partie inférieure » doit

(*) « vaccination en miniature », « microvaccination BCG », écrit M. Fourestier de la BCG-réaction (**7**).

(**) Si tant est que l'on doive maintenir l'obligation de ce dépistage préalable avant *tous* les modes d'inoculation du vaccin BCG (**6**).

d'ailleurs s'entendre largement : si besoin, et cela arrive souvent avec les tout petits, on peut l'étendre jusqu'au voisinage du pli du coude, sans inconvénient.

b) Sur un point, donc, de la face externe du bras, on dépose, avec un compte-gouttes, en vue de l'inoculation proprement dite, une goutte de BCG vivant ou tué, à travers laquelle on trace, au vaccinostyle, trois ou quatre traits de scarification parallèles, chacun long d'un centimètre environ, séparés par des intervalles d'un millimètre et aussi superficiels que possible, afin que les petites plaies produites ne saignent pas trop. La goutte de vaccin est enfin étalée sur ces plaies, du plat du vaccinostyle. On veille à ce que le bras scarifié soit gardé ou maintenu horizontal pendant quelques minutes.

c) Nous préférons le vaccinostyle d'usage courant à tous autres instruments (aiguilles creuses ou non, aiguilles à coudre ou de phonographe, etc.) parce que d'un maniement plus commode et plus assuré, et la scarification proprement dite à la simple piqûre ou à l'égratignure linéaire parce qu'elle procure au réactif une surface de pénétration plus étendue, plus régulière et à bords plus nets, assurant ainsi des réactions positives plus franches et plus lisibles. A cet égard, trois ou quatre scarifications valent mieux qu'une. C'est ce dernier nombre que H. Foley et l'un de nous avaient adopté d'emblée, dès le début de leurs études sur l'« allergie bacillaire » (1948) et qu'ils ont habituellement utilisé depuis (3, 9) ; mais trois traits, d'une exécution un peu plus rapide, suffisent (11). Une expérience récente (avril 1955) nous a permis de vérifier, au contraire, l'insuffisance de la scarification unique lorsqu'on recherche l'allergie post-vaccinale dans certaines populations algériennes plus ou moins imprégnées de sang noir. Nous la relatons brièvement.

Chez 230 vaccinés et revaccinés du Sud oranais (Beni Ounif-de-Figuig), Blancs et Négroïdes, nous avons simultanément appliqué du BCG.T en deux points du bras droit, d'une part sur un trait de scarification unique mesurant cinq millimètres de longueur environ, d'autre part sur un groupe de quatre traits parallèles, d'un centimètre chacun. Nous avons noté au bout de 48 heures :

Réaction positive	de même intensité des deux côtés	181	= 78,6 %
— —	plus forte au niveau des 4 traits	46	= 20 %
— —	plus faible — —	1	= 0,4 %
— négative	— —	0	= 0 %
— —	au niveau du trait unique	2	= 0,8 %

En outre, si l'interprétation des résultats fut généralement très facile en ce qui concerne les réactions apparues au niveau des quatre traits de scarification, le plus souvent franches et nettes, voire florides, il n'en alla pas de même pour celles qui se développèrent sur la scarification unique : la lecture en fut assez souvent hésitante à cause du faible degré et du peu d'étendue de l'infiltration congestive de la peau, et aussi de la difficulté fréquente de distinguer un éry-

thème léger sur une peau riche en pigment. Nos observations confirment sur ce point celles de H. BOIRON et J. SÉNÉCAL en A.O.F. (**12**).

3. Les *résultats*. — Bien que les effets de la BCG.V- et de la BCG.T-réaction positives se manifestent dès avant la 24e heure et persistent bien au-delà du 8e jour, à proportion de leur intensité, le moment le plus favorable à la lecture des résultats, le moment « moyen », nous semble compris entre la 48e et la 72e heure. Si l'épreuve est négative, c'est-à-dire si le sujet ne se trouve pas en état d'allergie, les traits de scarification offrent l'apparence de minces croûtelles linéaires, plates, reposant sur un tégument non infiltré et non ou à peine rougeoyant. Si l'épreuve est positive, au contraire, la zone scarifiée a l'aspect général qu'on voit aux cuti-tuberculinations de PIRQUET chez les allergiques (**2**), avec, cependant, quelques différences : une inflammation érythémato-papuleuse plus ou moins saillante couvre toute l'aire scarifiée et la déborde plus ou moins, atteignant parfois presque trois à quatre centimètres de diamètre. Parfois encore l'infiltration de base, l'œdème inflammatoire est tel qu'il s'accompagne d'une exsudation épidermo-dermique, de vésicules ou de phlycténules, moins développées toutefois qu'après certaines intradermo-tuberculinations fortes. Sur ce socle congestif, les traits de scarification, infiltrés aussi, apparaissent comme boursouflés ; très souvent, et même lorsque la réaction est légère, un très mince liseré diapédétique blanc-jaunâtre, purulent, caractéristique, les borde (**3**). Ce pus, examiné au microscope, montre de très nombreux leucocytes polynucléaires et, presque toujours, des bacilles acido-résistants en abondance. Il y a là, sans doute, un processus d'élimination du BCG.

Suivant l'intensité des phénomènes cutanés, on peut établir une échelle des degrés de la réaction. Nous distinguons des épreuves : *légèrement positives* (+ℓ), qui se traduisent, après 48 heures, par un érythème circonscrit à peine papuleux, dépassant l'aire scarifiée d'un demi à deux millimètres, avec boursouflure légère des incisions, souvent bordées par le liseré que nous avons dit ; — *positives* (+) : érythème papuleux plus saillant, plus large, débordant la plage scarifiée d'un demi à un centimètre environ, plus foncé en couleur ; — *fortement positives* (++) : rougeur plus marquée, vineuse, et infiltration plus étendue encore, avec de petites vésiculations parfois (++v) (**3**). Faible ou forte, la réponse à l'inoculation diagnostique de BCG est assez franche pour n'embarrasser presque jamais le lecteur, contrairement à ce qui arrive avec maint résultat de cuti-tuberculination (*). Quelques sujets allergiques accusent un léger mouvement fébrile au soir de l'épreuve, sans lendemain.

(*) Afin de juger mieux les résultats de la BCG-réaction, on peut, si l'on n'est pas encore familiarisé avec les caractères morphologiques des épreuves positives, pratiquer trois scarifications « à blanc », témoins, un peu *au-dessus* des trois destinées à recevoir le réactif, sur le même bras. La comparaison, au bout de 48 heures, des deux aires scarifiées, lèvera toute hésitation.

Si l'on opère avec du BCG *vivant*, on doit ne pas confondre la réaction positive précoce qui se produit seulement chez les sujets allergiques, et les décèle, avec la réaction plus tardive survenant à partir du 15e jour environ, aussi bien chez les allergiques que chez les anergiques, et qui est proprement une réaction vaccinale, c'est-à-dire d'infection ou de surinfection. La réaction positive précoce des allergiques se continue généralement, sans interruption, par la réaction vaccinale tardive quand elle existe visiblement. Naturellement, cette dernière ne se produit pas lorsqu'on emploie du vaccin BCG tué.

***

En résumé, la technique de BCG-réaction la plus recommandable pour la recherche individuelle ou collective de l'allergie tuberculeuse, naturelle ou post-vaccinale, dans les milieux algériens nous paraît être la suivante : à travers une goutte de vaccin BCG, vivant (BCG.S) ou tué par la chaleur (BCG.T) déposée au moyen d'un compte-gouttes sur la face externe du bras, pratiquer, avec un vaccinostyle ordinaire, trois ou quatre scarifications légères de la peau, parallèles, distantes d'un millimètre environ et longues d'un centimètre chacune ; étaler ensuite le vaccin sur les scarifications, du plat du vaccinostyle ; maintenir horizontal, pendant quelques minutes, le bras scarifié ; lire les résultats au bout de 48 ou 72 heures.

Institut Pasteur d'Algérie.

BIBLIOGRAPHIE

(1) A. Frappier et R. Guy. — L'allergie infratuberculinique ; sa recherche au moyen d'une cuti-réaction au BCG. *C. R. Ier Congr. intern. du BCG*, Paris, juin 1948, 108-109.

(2) Lacroix et Antoine. — Observation sur la similitude d'aspect de la cuti-réaction à la tuberculine et de la cuti-réaction au BCG. *Ibid.*, 274-276.

(3) H. Foley et L. Parrot. — L'allergie « bacillaire » chez les vaccinés et les revaccinés par le BCG en Algérie. *Arch. Inst. Pasteur d'Algérie*, **29**, 4, déc. 1951, 253-264.

(4) H. Foley et L. Parrot. — Sur la BCG.T-réaction. *Ibid.*, **30**, 2, juin 1952, 127-133.

(5) H. Foley et L. Parrot. — Quelques observations sur l'allergie post-vaccinale des vaccinés et revaccinés avec le BCG par scarifications et par inoculation intradermique. *Ibid.*, **31**, 1, mars 1953, 46-53.

(6) H. Foley et L. Parrot. — La vaccination antituberculeuse des enfants de tout âge sans épreuves tuberculiniques préalables en Algérie. *Arch. Inst. Pasteur d'Algérie*, 4, déc. 1953, 357-372.

(7) M. Fourestier. — Règles précises de lecture et d'interprétation d'une vaccination BCG-S. *Presse méd.*, **62**, 5, 23 janv. 1954, 81-82.

(8) H. Foley et L. Parrot. — Sur la durée de l'allergie post-vaccinale chez les vaccinés et les revaccinés avec le vaccin BCG en Algérie. *Arch. Inst. Pasteur d'Algérie*, **32**, 1, mars 1954, 9-13.

(9) H. Foley et L. Parrot. — Sur la recherche collective de l'infection tuberculeuse naturelle au moyen de la BCG.T-réaction. *Ibid.*, 3, sept. 1954, 204-210.

(10) M. Courcoux. — Extension à l'Algérie de la vaccination par le BCG. (Règlement d'administration publique). *Bull. Acad. nat. Méd.*, **138**, 32, 30 nov. 1954, 514-515.

(11) H. Foley et L. Parrot. — Sur la prémunition antituberculeuse par scarifications cutanées. *Arch. Inst. Pasteur d'Algérie*, **33**, 1, mars 1955, 17-29.

(12) H. Boiron et J. Sénécal. — Sur le choix du meilleur test capable de mettre en évidence l'allergie déterminée par le BCG. *In* C. Durieux, Rapport sur le fonctionnement de l'Institut Pasteur de l'A.O.F. en 1953, Dakar, 4, 1955, 87-92.

CHOIX DES MILIEUX DE CULTURE POUR L'ISOLEMENT ET L'ENTRETIEN D'ENTAMŒBA DYSENTERIÆ IN VITRO

par Tsch. SIMITCH, Zl. PETROVITCH et D. CHIBALITCH

Quoique BOECK et DRBOHLAV (1) aient décrit de nouveau, en 1925, les principes de la culture d'*Entamœba dysenteriæ*, il faut reconnaître que la méthode d'isolement et d'entretien de cette amibe *in vitro*, n'est pas, jusqu'à ce jour, parfaitement mise au point. La preuve en est que, pour cet isolement et pour cet entretien, de nombreux milieux et différentes techniques ont été proposés depuis 1925, dont la valeur n'a pas été également reconnue par tous les investigateurs. C'est ainsi que bien des auteurs n'accordent pas beaucoup de confiance à l'isolement d'*E. dysenteriæ* par la coproculture, de sorte qu'ils basent le diagnostic de l'amibiase à évolution latente uniquement sur la recherche de l'agent de cette maladie par l'examen direct des selles. En outre, la plupart des épidémiologistes préfèrent encore aujourd'hui, pour la détermination de la fréquence et de la répartition d'*E. dysenteriæ* dans un pays, l'examen direct des selles à la coproculture.

Cependant, nous devons souligner dès à présent, que le succès de l'isolement d'*E. dysenteriæ*, que ce soit à partir de selles de malades atteints d'amibiase à évolution latente ou de selles provenant de sujets ne présentant pas de symptômes de cette maladie (porteurs sains), dépend, d'un côté, du choix des milieux de culture et, de l'autre, du mode d'examen de ces milieux une fois ensemencés.

Avec le milieu de culture que nous employons et par la technique que nous appliquons après l'ensemencement, nous isolons constamment *E. dysenteriæ* des selles de l'homme, quelle qu'en soit la consistance. Nous isolons cette amibe même de selles dans lesquelles nous ne trouvons, à l'examen direct répété, ni formes végétatives ni kystes. En nous basant sur l'examen de quelques milliers de selles de l'homme avec ou sans symptômes cliniques d'amibiase, nous avons conclu que c'est sur la coproculture seule que nous pouvons compter avec sûreté pour l'isolement d'*E. dysenteriæ*. Nous utilisons cette méthode même quand il s'agit de déterminer la proportion centésimale des porteurs de cette amide dans notre pays.

Reçu pour publication le 18 juillet 1955

Le milieu que nous employons pour la coproculture et la méthode que nous appliquons pour l'isolement d'*E. dysenteriæ*, ont été décrits sommairement dans ces *Archives* (2). La partie solide de notre milieu se compose de 95 % de sérum du bœuf et de 5 % de bouillon glucosé (2 gr de glucose dans 100 ccm de bouillon ordinaire), coagulé à 80° C pendant 2 heures dans des tubes ordinaires de laboratoire. La partie liquide de ce milieu d'isolement des amibes consiste dans de l'eau physiologique ordinaire. Ce liquide est ajouté aux tubes à sérum coagulé au moment de l'ensemencement des selles, et en quantité suffisante pour recouvrir, sur deux doigts de hauteur, la partie solide du milieu. L'ensemencement consiste à verser dans la partie liquide du milieu, 3 à 4 gouttes de selles fraiches préalablement diluées avec de l'eau physiologique. Le milieu ensemencé est prêt à être placé dans l'étuve à 37° C lorsqu'on a ajouté, dans la partie liquide, quelques grumeaux d'amidon du riz.

Les examens des milieux de culture ensemencés se pratiquent au cours des trois ou quatre jours consécutifs, suivant qu'il s'agit de l'isolement d'*E. dysenteriæ* à partir de selles obtenues par un purgatif salin, dans lesquelles prédominent les formes végétatives, ou à partir de selles moulées, qui ne contiennent habituellement que des kystes. Dans le premier cas, le premier examen des cultures a lieu après 24 heures d'étuve à 37°. A cet effet, la partie liquide du milieu ayant d'abord été rejetée par renversement rapide du tube, on prélève avec la pipette une goutte du fond du tube et on l'examine entre lame et lamelle sous le microscope (oculaire 10, objectif 40) à l'étuve de FOOT. Si on ne trouve pas d'amibes, on replace les tubes de culture à l'étuve, après y avoir ajouté de l'eau physiologique fraiche et de l'amidon de riz, à la place de l'eau physiologique et de l'amidon rejetés. La veille du deuxième examen, au soir, on change encore une fois l'eau physiologique et l'amidon de riz du milieu. Le deuxième examen de la culture est fait 48 heures après l'ensemencement. C'est alors que nous trouvons *E. dysenteriæ* dans plus de 95 % des cas, si les selles ensemencées étaient liquides. Le troisième examen est pratiqué 72 heures après l'ensemencement, l'eau physiologique et l'amidon de riz ayant été encore changés la veille. On note à ce moment les résultats définitifs. Dans le deuxième cas, qui se rapporte à l'isolement d'*E. dysenteria* par l'ensemencement de selles normales (moulées), c'est-à-dire en partant des kystes, le premier examen est pratiqué au bout de 48 heures, le deuxième au bout de 72 heures et le troisième au bout de 96 heures. Le changement de la partie liquide du milieu et l'adjonction d'amidon de riz sont faits 12 heures avant le premier examen, deux fois entre le premier et le deuxième, et deux fois entre le deuxième et le troisième, etc.

A) ISOLEMENT D'*E. dysenteriæ* SUR LOEFFLER-SÉRUM SUIVANT NOTRE MÉTHODE, COMPARÉ A L'ISOLEMENT SUR D'AUTRES MILIEUX.

Nous exposerons ici, brièvement, les résultats de l'isolement d'*E. dysenteriæ* sur le milieu Loeffler-sérum suivant la méthode décrite ci-dessus, par comparaison avec l'isolement sur les milieux suivants : milieu au sérum de cheval, de DOBELL et LAIDLAW (3) : milieu de BOECK et DRBOHLAV, original et modifié (4) ; milieu de CLEVELAND-COLLIER, original (5) et modifié (6). Nous avons choisi ces milieux parce qu'ils sont les plus employés dans la pratique courante.

Dans une première série d'expériences, nous nous sommes servis de 10 souches d'*E. dysenteriæ*, conservées dans les selles de leurs

porteurs en glacière (1-4° C), sous la forme kystique. Ainsi que dans toutes les autres expériences, nous nous sommes servis de kystes qui ne sont pas restés plus de 12 jours à la glacière. Le premier examen des milieux ainsi ensemencés, avec des kystes d'*E. dysenteriæ*, en vue d'isoler la forme végétative par la coproculture, a commencé après 48 heures de conservation à l'étuve à 37° C. Le deuxième examen des cultures a été pratiqué 24 heures plus tard, c'est-à-dire 72 heures après l'ensemencement. Le troisième et le dernier examen des cultures sur le miliu Loeffler-sérum, le milieu de Dobell-Laidlaw et le milieu de Boeck-Drbohlav a été fait 96 heures après l'ensemencement. En ce qui concerne la culture sur le milieu de Cleveland-Collier, on a pratiqué un examen de plus (le quatrième) 120 heures après l'ensemencement des selles. Bien entendu, les cultures sur le milieu Loeffler-sérum ont été l'objet de changements de l'eau physiologique et d'adjonction d'amidon de riz, suivant la technique précédemment décrite.

La présence des amibes, trouvées à chaque examen dans une goutte de culture, a été indiquée par les signes suivants : 0 (négatif); ± (1 à 5 amibes dans toute la préparation) ; + (1 à 2 amibes dans chaque champ microscopique) ; ++ (3 à 5 amibes dans chaque champ microscopique) ; +++ (5 à 10 amibes dans chaque champ microscopique).

Dans cette série d'expériences, répétées deux fois pour chaque milieu de culture, les meilleurs résultats ont été régulièrement obtenus avec le milieu Loeffler-sérum. Sur ce milieu, l'isolement est sûr, rapide et la multiplication des amibes désenkystées abondante : sur 20 ensemencements, l'isolement d'*E. dysenteriæ* à réussi 20 fois. De 20 ensemencements sur le milieu de Dobell-Laidlaw, qui consiste, comme on sait, en sérum de cheval coagulé (partie solide) et en solution ovomucoïde (partie liquide), l'isolement d'*E. dysenteriæ* a réussi 18 fois. Sur ce milieu, l'isolement des amibes est moins rapide, car on les trouve rarement au premier examen ; en outre, la multiplication des amibes désenkystées est assez lente. Ainsi, par exemple, si nous comparons le nombre des amibes trouvées au premier et au deuxième examen sur le milieu Dobell-Laidlaw avec celui trouvé sur Loeffler-sérum, nous constatons une grande différence : tandis que nous voyons 5 à 10 amibes dans chaque champ microscopique (+++) sur le milieu Loeffler-sérum, nous en comptons à peine 1 à 2 (+) sur le milieu Dobell-Laidlaw, etc.

De 20 ensemencements sur le milieu Boeck-Drbohlav (original), dont la partie solide consiste en œuf et la partie liquide en sérum de l'homme inactivé et liquide de Locke (dans la proportion 1 : 8), l'isolement d' *E. dysenteriæ* a réussi 19 fois. Les mêmes résultats ont été obtenus sur le milieu Boeck-Drbohlav dont la partie liquide consiste en Locke modifié (8 gr NaCl ; 0,02 gr $CaCl_2 \cdot 2\ H_2O$; 0,2 KCL ; 0,01 $MgCl_2 \cdot 6\ H_2O$; 2 gr Na_2HPO_4 ; 0,4 gr $NaHCO_3$; 0,3 gr KH_2PO_4 dans 1.000 cmc d'eau distillée). Au point de vue du nombre des amibes trouvées dans une préparation microscopique,

nous n'avons remarqué presque aucune différence entre le milieu Boeck-Drbohlav dont la partie liquide consiste en sérum de l'homme dilué, et celui dont la partie liquide est du Locke modifié. Sur ces deux milieux (à base d'œuf), le passage des kystes d'*E. dysenteriæ* à la forme végétative est presque aussi rapide que sur le milieu Loeffler-sérum, mais sur ces deux premiers milieux, leur multiplication après désenkystement est sensiblement plus lente. Ainsi, par exemple, si le nombre des amibes trouvées sur le milieu Loeffler-sérum est indiqué, au deuxième examen, par ++ ou +++, sur le milieu de Bosck-Drbohlav il varie entre ± et +. Mais il nous est arrivé, avec ce dernier milieu, de ne trouver aucune amibe dans un ensemencement sur 20, ce qui ne s'est pas produit avec les ensemencements sur Loeffler-sérum. Nous attribuons la multiplication moins abondante des amibes sur le milieu Boeck-Drbohlav à la rapide putréfaction de ce milieu.

De 20 ensemencements de kystes d'*E. dysenteriæ* sur le milieu Cleveland-Collier original et modifié (*), l'isolement d'*E. dysenteriæ* a réussi 18 fois, c'est-à-dire sur 9 ou 10 souches employées. Mais, il nous est arrivé souvent, en dehors de ces expériences, de ne pas isoler *E. dysenteriæ* même de selles dans lesquelles ses kystes avaient été trouvés à l'examen direct. D'après nos recherches, l'isolement d'*E. dysenteriæ* sur ce milieu en partant des kystes n'est pas sûr, surtout s'il s'agit de selles peu riches en kystes. Des résultats rapportés ci-dessus, il ressort que le milieu Loeffler-sérum est le milieu le plus favorable non seulement à l'isolement d'*E. dysenteriæ,* mais aussi à la multiplication rapide des amibes désenkystées, à la condition que l'on applique la méthode que nous avons décrite.

Dans une deuxième série d'expériences, nous avons étudié l'influence du changement de la partie liquide et de l'adjonction de l'amidon de riz sur l'isolement et la multiplication des amibes des mêmes souches dans les mêmes milieux de culture. Des résultats de ces expériences nous avons conclu que le changement de la partie liquide, avec adjonction d'amidon de riz, favorise la multiplication des amibes seulement sur milieu Loeffler-sérum, et sur milieu Dobell-Laidlaw.

Dans une troisième série d'expériences, nous avons étudié l'isolement et la multiplication d'*E. dysenteriæ* sur milieu Loeffler-sérum et sur milieu Dobell-Laidlaw sans changement de la partie liquide, comparativement avec l'isolement et la multiplication des mêmes souches d'*E. dysenteriæ* dans les autres milieux. Des résultats obte-

(*) Dans le milieu Cleveland-Collier original, la partie liquide consiste en sérum frais de cheval dilué avec 6 parties de la solution de Ringer, et dans le Cleveland-Collier modifié, en 11,23 gr Na_2HPO_4. 12 H_2O., 0,269 gr KH_2PO_4 et 8 gr NaCl pour 1 litre d'eau distillée.

nus, nous avons conclu que le milieu Loeffler-sérum et le milieu Dobell-Laidlaw, sans changement de la partie liquide, ne donnent pas sensiblement de meilleurs résultats que le milieu Boeck-Drbohlav. Quand au milieu Cleveland-Collier, les résultats sont moins favorables que ceux qu'on obtient avec les milieux Loeffler-sérum et Dobell-Laidlaw.

Dans une quatrième série d'expériences, nous avons étudié l'isolement d'*E. dysenteriæ*, à partir de kystes, sur des milieux préparés avec du sérum de bœuf et de cheval, avec ou sans bouillon glucosé, dont la partie liquide consistait soit en eau physiologique, soit en Locke original, soit en Locke modifié, soit en Ringer, soit encore en sérum humain dilué, soit enfin en ovomucoïde, cette partie liquide étant changée ou non en cours d'incubation. Nous avons constaté : 1/. Les milieux au sérum de bœuf contenant du bouillon glucosé et le milieu au sérum de cheval contenant ce même bouillon glucosé sont plus favorables à l'isolement et à la culture d'*E. dysenteriæ* que les milieux au sérum sans bouillon et sans glucose. Sur les milieux au sérum glucosé, l'isolement d'*E. dysenteriæ* réussit constamment, ce qui n'est pas toujours le cas pour les milieux à sérum sans bouillon ni glucose. — 2/. Au point de vue du succès de l'isolement et de la culture d'*E. dysenteriæ*, il n'existe aucune différence entre les milieux au sérum de bœuf glucosé et les milieux au sérum de cheval glucosé. Par conséquent, dans la pratique courante de l'isolement d'*E. dysenteriæ*, on peut employer indifféremment les uns ou les autres, si l'on applique la méthode que nous avons décrite antérieurement. — 3/. Sur les milieux au sérum glucosé, l'eau physiologique peut remplacer tous les liquides recommandés jusqu'à présent, à la condition qu'elle soit changée au cours du séjour à l'étuve du milieu ensemencé, suivant les indications déjà données. Les milieux au sérum glucosé, dont la partie liquide est constituée par de l'eau physiologique, outre leur grande valeur pour l'isolement d'*E. dysenteriæ*, offrent l'avantage d'être bon marché et faciles à préparer, ce qui est très important dans la pratique courante.

Dans une cinquième série d'expériences, nous avons étudié l'isolement d'*E. dysenteriæ* en partant de ses kystes, sur les milieux au sérum de bœuf et sur les milieux au sérum de cheval, avec une concentration de glucose de 2 à 8 gr pour 100 cmc de bouillon. Nous avons constaté que les milieux contenant 1 à 2 gr de glucose pour 100 cmc de bouillon, sont les plus favorables à l'isolement et à la culture d'*E. dysenteriæ*. La concentration de 4 gr de glucose inhibe sensiblement le désenkystement des amibes et la multiplication des amibes désenkystées ; la concentration de 6 gr. de glucose arrête complètement le désenkystement et la multiplication de cette amibe.

B) ENTRETIEN D'*Entamœba dysenteriæ* IN VITRO.

Pour conserver une souche quelconque d'*E. dysenteriæ in vitro* nous partons de ses kystes préalablement débarrassés de *Blastocystis hominis* et des autres microorganismes nocifs à basse température ou mieux, par l'addition d'une solution faible d'hypochlorite de calcium aux selles diluées.

Dans le premier cas, les selles contenant des kystes d'*E. dysenteriæ*, après exposition à la température de 0 - 4° C (glacière) pendant 7 jours, sont ensemencées sur milieu Loeffler-sérum, en vue d'obtenir des formes végétatives. Ces formes végétatives constituent un point de départ pour l'entretien d'*E. dysenteriæ in vitro*, par passage toutes les 48 heures sur les milieux au sérum, avec ou sans glucose. Le changement de l'eau physiologique, avec adjonction de l'amidon de riz, au cours de l'incubation, se fait une seule fois, et cela 24 heures après la transplantation des amibes sur le milieu frais.

Dans le deuxième cas, aux selles riches en kystes d'*E. dysenteriæ*, on ajoute, après leur dilution à 1 : 60.000, 5 mgr de chlore par litre. Les formes végétatives d'*E. dysenteriæ*, isolées de telles selles sur le milieu Loeffler-sérum, se multiplient abondamment dans les subcultures sur tous les milieux au sérum, avec ou sans glucose, à la condition que l'on y change l'eau physiologique et qu'on y ajoute de l'amidon de riz 24 heures après la transplantation des amibes sur le milieu frais. Par des passages pratiqués toutes les 48 heures, la culture d'*E. dysenteriæ* peut s'entretenir indéfiniment pourvu qu'on ne la souille pas par des microorganismes extérieurs. Nous isolons et cultivons aussi *E. coli* par la même méthode.

Cinq souches d'*E. dysenteriæ*, isolées de la manière décrite ci-dessus, ont été cultivées comparativement, d'une part sur des milieux au sérum de bœuf et de cheval, glucosés ou non, et, de l'autre, sur des milieux du type Boeck-Drbohlaw et Cleveland-Collier. Ces cinq souches, isolées sur Loeffler-sérum après traitement des selles par une faible concentration de chlore, ont été entretenues facilement par passages successifs sur les milieux du type Boeck-Drbohlav et les milieux Cleveland-Collier ; mais il faut souligner tout de suite que le nombre des amibes obtenues sur ces deux types de milieux est considérablement moindre que le nombre des amibes trouvées sur les milieux au sérum, cultivées comme nous l'avons dit.

En suivant les cultures d'*E. dysenteriæ* ainsi isolées, nous n'avons pas constaté, contrairement à l'opinion de BUONOMINI et de ses collaborateurs (7), que *Escherichia coli* gênât la multiplication de cette amibe *in vitro*.

Résumé et conclusions

Le présent travail se rapporte au choix des milieux et aux méthodes de culture utilisées pour l'isolement d'*E. dysenteriæ* à partir des selles et pour leur entretien *in vitro*.

Sur ce sujet, nous avons effectué plusieurs séries d'expériences, comparant le milieu Loeffler-sérum avec les milieux suivants : Dobell-Laidlaw, Boeck-Drbohlav (original et modifié) et Cleveland-Collier (original et modifié). Elles nous ont permis d'arriver aux conclusions suivantes.

1. Le Loeffler-sérum est le milieu de choix pour l'isolement d'*E. dysenteriæ* à partir des selles et pour son entretien *in vitro* suivant la technique que nous avons décrite antérieurement. Ce milieu, dont la partie solide consiste en sérum de bœuf glucosé et la partie liquide en eau physiologique, est surtout recommandable lorsqu'on désire isoler *E. dysenteriæ* en partant de ses kystes.

2. Les milieux dont la partie solide consiste seulement en sérum de bœuf ou sérum de cheval (sans bouillon ni glucose) et la partie liquide en eau physiologique, employés dans les mêmes conditions, sont moins favorables à l'isolement d'*E. dysenteriæ*, comparés au Loeffler-sérum. Cependant, pour l'entretien d'*E. dysenteriæ* une fois isolée, ils le sont autant.

3. Le milieu de Dobell-Laidlaw est aussi moins favorable à l'isolement d'*E. dysenteriæ* que Loeffler-sérum. D'autre part, *E. dysenteriæ*, entretenue par passages successifs sur ce milieu, se multiplie moins abondamment qu'avec le Loeffler-sérum et qu'avec tous les autres milieux au sérum.

4. Le milieu de Boeck-Drbohlav est moins favorable à l'isolement d'*E. dysenteriæ*, comparé au Loeffler-sérum, que la partie liquide du milieu soit du sérum humain dilué ou du Locke modifié. D'autre part, *E. dysenteriæ*, entretenue sur ce milieu par passages successifs, se multiplie moins abondamment que sur Loeffler-sérum et sur les autres milieux à sérum.

5. Le milieu de Cleveland-Collier s'est montré, entre nos mains, le moins favorable à l'isolement et à l'entretien d'*E. dysenteriæ in vitro*, que sa partie liquide consistât en sérum humain dilué ou en liquide recommandé par L. S. Chang.

Institut de Parasitologie
de l'Académie Serbe des Sciences.

BIBLIOGRAPHIE

1. W. C. Boeck et L. Drbohlav. — The cultivation of *E. histolytica* *Am. J. Hyg.*, 1925, 371.

2. Tsch. Simitch, Zl. Petrovitch et D. Chibalitch. — Importance de la coproculture pour la recherche d'*E. dysenteriæ* dans l'amibiase latente et chez les porteurs sains. *Arch. Inst. Pasteur Algérie*, **32**, 2, juin 1954, 96-102.

3. C. Dobell et P. P. Laidlaw. — On the cultivation of *E. histolytica* and some other entozoic amoebe. *Parasitology*, **18**, 1926, 283.

4. S. W. Stone. — A methode of producing encystement in culture of *E. histolytica*. *Am. J. Trop. Med.*, **15**, 1935, 681-684.

5. R. L. Cleveland et L. Collier. — Various improvement in the cultivation of the *E. histolytica*. *Am. J. Hyg.*, **12**, 1930, 606.

6. L. S. Chang. — Studies on the *E. histolytica*, I. Effect of hydrogen-ion concentration on encystation of *E. histolytica* in culture. *Am. J. Med.*, **22**, 1942, 471.

7. C. Buonomini, R. de Blasi et M. L. Ricardi. — Studi sulla biologia di *E. histolytica*. I. Osservatione e rilievi sulla coltivation di stipiti autoctoni. *Riv. parassit.*, **15**, 4, 1954, 285-304.

TRANSMISSION EXPÉRIMENTALE DE SPIROCHÆTA HISPANICA DE BUEN, 1926, PAR MORSURE DE COBAYE

par R. Horrenberger

Au cours d'expériences antérieures, nous avons montré la possibilité de la transmission de *Spirochæta hispanica*, agent de la fièvre récurrente hispano-nord-africaine, au rat blanc, au cobaye (1, 2), au chien (3), par la morsure de rat infecté.

Nous avons procédé à des expériences analogues avec le cobaye choisi comme animal mordeur. A cet effet, nous avons employé la technique déjà exposée qui consiste, en résumé, à faire mordre par un cobaye à l'acmé de son accès spirochétien, la peau épilée de la cuisse d'un autre animal d'épreuve, cobaye ou rat blanc. La salive du cobaye mordeur a été ensuite prélevée et inoculée à la dose de 0 cm³ 1 à 0 cm³ 2 à un autre cobaye témoin ; le reste de la salive recueillie a été soumis à un examen microscopique sur fond noir pour la recherche des spirochètes et des globules rouges, témoins d'une source de contamination par des spirochètes due à un traumatisme possible de la muqueuse buccale. L'apparition ultérieure des spirochètes dans le sang des animaux mordus ou inoculés avec de la salive a été recherchée chaque jour par l'examen microscopique direct d'une goutte épaisse de sang, après coloration au Giemsa. Lorsque, après 28 jours d'observation, les *cobayes* mordus ou inoculés avec la salive n'ont pas montré de parasites dans leur sang, nous les avons inoculés avec la même souche de spirochètes. Les *rats* mordus, restés indemnes jusqu'au 15ᵉ ou 16ᵉ jour après la morsure, ont été sacrifiés pour déceler leur infection latente d'emblée par l'inoculation intrapéritonéale de leur cerveau entier à un cobaye témoin. Quand ce dernier cobaye témoin n'a pas montré de

Reçu pour publication le 31 août 1955

spirochètes, ce qui fut le cas le plus fréquent, il a lui-même été éprouvé, après 28 jours, par l'inoculation d'un virus de passage de la même souche.

Les expériences ont été conduites de manière à constituer des groupes distincts de cobayes mordeurs d'après l'âge (jeunes pesant de 250 à 400 grammes, et adultes de 550 à 890 grammes) et le sexe. Chaque cobaye parasité est incité à mordre successivement un cobaye et un rat ou un rat d'abord, puis un cobaye, afin d'obtenir un nombre égal de « premières morsures » et de « secondes morsures » dont nous avons déjà constaté que le pouvoir infectant n'est pas tout à fait le même.

Dans l'expérience I (19 janvier 1955), trois cobayes mordeurs, 1 ♂ jeune et 2 ♀ adultes, ont mordu chacun deux animaux d'épreuve, au cours d'une séance du matin, et deux autres au cours d'une séance du soir. Après chaque groupe de morsures, un prélèvement de salive a été inoculé à un cobaye.

Dans l'expérience II (21 avril) huit cobayes, 4 ♂ et 4 ♀, ont mordu chacun un cobaye et un rat, au cours d'une séance du matin seulement. Chaque groupe de cobayes, mâles et femelles, comprenait deux cobayes jeunes et deux cobayes adultes.

L'expérience III (25 juin) a été conduite suivant le même schéma que l'expérience II.

Résultats statistiques des expériences

Les résultats que nous avons obtenus sont rapportés dans le Tableau I ci-contre. Nous y avons séparé les cobayes mordeurs des animaux mordus, cobaye et rat. Les suites de l'inoculation de la salive sont, d'autre part, rapportées aux animaux mordeurs et au nombre d'échantillons de salive prélevés et inoculés.

Les chiffres ordinaires donnent le nombre d'animaux utilisés dans chaque catégorie. Les chiffres entre crochets indiquent le nombre d'animaux éprouvés chez lesquels la contamination s'est produite.

Malgré le nombre réduit des animaux utilisés, nous avons calculé la proportion centésimale des succès afin de faciliter la comparaison avec les résultats des expériences obtenus antérieurement avec des rats mordeurs. Ces proportions n'ont évidemment qu'une valeur toute relative.

TABLEAU I

Transmission de* Spirochæta hispanica *au cobaye et au rat par la morsure ou par la salive de cobayes infectés, de tout âge.

Expérience	Cobayes mordeurs		Cobayes mordus	Rats mordus	Echantillons de salive inoculés
	Morsure	Salive			
I	3 [1]*	3 [1]*	6 [1]*	6	6 [2]*
II	8 [2]	8 [2]	8 [1]	8 [2]*	8 [2]
III	8 [3]	8 [2]	8 [2]	8 [1]	8 [2]
	19 [6]	19 [5]	22 [4]	22 [3]	22 [6]
	31,6 %	*26,3 %*	*18,2 %*	*13,6 %*	27,3 %
	19 [6] *31,6 %*		44 [7] *15,9 %*		

Les essais d'infection par morsure et les inoculations de contrôle de la virulence de la salive ont donné les résultats suivants.

a) Cobayes mordeurs. — Sur 19 cobayes mordeurs, 6 ont été trouvés infectants, tous les 6 par la morsure et 5 par leur salive.

Pour ces six cas positifs, il s'agissait de cobayes *jeunes*, dont le poids ne dépassait pas 350 grammes. Aucun des cobayes plus âgés, au nombre de dix, n'a transmis la maladie, ni par la morsure, ni par la salive. Le cobaye dont la morsure seule fut infectante, mais non pas la salive, pesait 280 grammes.

Le sexe des cobayes mordeurs n'a pas eu d'importance pour la transmission par morsure. Parmi les cobayes infectants figuraient trois mâles et trois femelles.

b) Animaux mordus. — Sur 22 *cobayes* mordus, 4 ont été infectés, 2 à la suite d'une « première morsure » et 2, d'une « seconde morsure ».

Sur 22 *rats* mordus, 3 ont été atteints de spirochétose, au cours des expériences II et III, dont un après une « première morsure » et deux après une « seconde morsure ». Parmi les derniers, un rat a été atteint d'une infection latente d'emblée, décelée par l'inoculation ultérieure de son cerveau à un cobaye témoin.

(*) Entre crochets : nombre de succès de l'infection.

Si l'on rapporte les résultats positifs au nombre total des cobayes mordeurs, nous trouvons une proportion de transmissions nettement moins élevée que celle que nous avons obtenue antérieurement avec des rats mordeurs. Mais si l'on écarte de la statistique les cobayes mordeurs *adultes*, tous négatifs, ainsi que les animaux mordus par eux, on obtient d'autres chiffres, qui figurent au Tableau II ci-dessous.

TABLEAU II

Transmission de Spirochæta hispanica *au cobaye et au rat par la morsure ou par la salive de cobayes jeunes seulement.*

Expérience	Cobayes mordeurs jeunes		Cobayes mordus	Rats mordus	Echantillons de salive inoculés
	Morsure	Salive			
I	1 [1]	1 [1]	2 [1]	2	2 [2]
II	4 [2]	4 [2]	4 [1]	4 [2]	4 [2]
III	4 [3]	4 [2]	4 [2]	4 [1]	4 [2]
	9 [6]	9 [5]	10 [4]	10 [3]	10 [6]
	66,7 %	*55,5 %*	*40 %*	*30 %*	*60 %*
	9 [6] *66,7 %*		20 [7] *35 %*		

Sur 9 cobayes mordeurs jeunes, 6 étaient infectants.

Sur 10 cobayes mordus, 4 ont été infectés par la morsure.

Sur 10 rats mordus, 3 ont été atteints de spirochétose dont un sous la forme d'une infection latente d'emblée.

Sur 10 cobayes inoculés avec la salive, 6 ont été infectés.

Les animaux mordus ayant été au contact d'une salive sûrement contagieuse, ont été infectés 5 fois sur 6 par la morsure. Une fois, la morsure (une « première morsure ») fut même suivie d'infection, alors que la salive prélevée peu après ne s'est pas montrée infectante.

En ne tenant compte que de la catégorie des cobayes *jeunes*, qui comprend tous les cobayes ayant transmis le spirochète par la morsure ou par la salive, on constate que la proportion des succès est semblable à celle que nous avons obtenue au cours de nos expériences sur la morsure des rats (voir Tableau III).

Tableau III

Transmission de* Spirochæta hispanica *au rat et au cobaye par la morsure ou par la salive de rats infectés (expériences antérieures).

Expérience	Rats mordeurs		Cobayes mordus	Rats mordus	Echantillons de salive inoculés
	Morsure	Salive			
I à VIII	32 [16]	29 [21]	61 [17]	51 [6]	59 [35]
19-I au 9-XI 1954	*50,0 %*	*72,4 %*	*27,9 %*	*11,8 %*	*59,3 %*
	34 [25] 73,5 %		112 [23] *20,5 %*		

La comparaison des résultats des expériences faites sur les cobayes jeunes et de celles sur les rats de tout âge donne lieu aux remarques suivantes.

La salive est contaminée dans une proportion presque identique chez les deux espèces animales (60 % des échantillons de salive).

La morsure du cobaye dont la salive est contaminée transmet plus sûrement le spirochète (tous les cas observés) que la morsure du rat (environ deux fois sur trois).

En conséquence, la proportion des animaux infectés à la suite de la morsure d'un cobaye jeune est supérieure à celle de la morsure des rats (35 % contre 20,5 %).

Dans les deux cas (morsure de cobaye ou morsure de rat), la proportion des animaux qui s'infectent est plus grande chez le cobaye que chez le rat mordu.

Chez le rat très jeune, ni la morsure, ni la salive ne sont contagieuses. Le jeune rat paraît aussi moins réceptif à une infection par morsure. Au contraire, c'est le cobaye jeune, ne dépassant pas le poids de 350 grammes qui, dans nos expériences, a seul transmis l'infection.

Conclusions

Ces expériences montrent qu'à l'acmé d'un accès parasitaire spirochétien, le cobaye peut transmettre *Spirochæta hispanica* de Buen au cobaye et au rat blanc par la morsure, et qu'à ce moment, sa salive est contagieuse. Mais, seuls, les cobayes jeunes, mâles ou femelles, ont transmis ainsi la spirochétose.

La proportion des échantillons de salive trouvés contagieux a été de 60 % chez les cobayes jeunes. La proportion des cobayes parasités susceptibles de contaminer un animal témoin par la morsure est de deux sur trois. Elle est aussi élevée que celle des cobayes chez lesquels on trouve la salive contagieuse. Tout cobaye ayant une salive contaminée de spirochètes a transmis l'infection par la morsure.

La comparaison de ces résultats avec ceux obtenus au cours des expériences antérieures avec des morsures de rats montre :

1° — que la salive est contaminée chez les deux espèces animales dans une proportion semblable,

2° — que la morsure du cobaye dont la salive est contaminée, est plus sûrement infectante que celle du rat, mais que, seul, le cobaye jeune a transmis ainsi le spirochète.

Il est intéressant de constater qu'une autre espèce de Rongeur que le rat, chez lequel nous avons d'abord signalé ce mode de propagation de la spirochétose hispano-nord-africaine, peut transmettre *Spirochæta hispanica* par la morsure.

Institut Pasteur d'Algérie.

BIBLIOGRAPHIE

(1). R. HORRENBERGER. — Transmission expérimentale par morsure, au rat blanc et au cobaye, de *Spirochæta hispanica*, agent de la fièvre récurrente hispano-nord-africaine. *C. R. Ac. Sc.*, **240**, 2, 10 janv. 1955, 258-260.

(2). R. HORRENBERGER. — Transmission expérimentale de *Spirochæta hispanica* de Buen, 1926, par morsure de rat. *Arch. Inst. Pasteur d'Algérie*, **33**, 1, janvier 1955, 1-9.

(3). R. HORRENBERGER. — Transmission expérimentale de *Spirochæta hispanica* au chien par la morsure de rat. *C. R. Soc. Biol. d'Alger*, séance de juin 1955, sous presse.

LA FAUNE DES PARASITES INTESTINAUX EN YOUGOSLAVIE

II. — LA FAUNE DES HELMINTHES INTESTINAUX CHEZ LES ENFANTS D'ÂGE SCOLAIRE

par Tsch. Simitch et Zl. Petrovitch

Dans un mémoire antérieur, publié dans ces *Archives*, nous avons donné un court aperçu de la répartition géographique et de la fréquence des protozoaires intestinaux, découverts par l'examen direct et la coproculture des selles de 7.266 enfants, appartenant à 133 localités de Yougoslavie. Le présent travail est consacré spécialement aux Helminthes intestinaux trouvés chez les mêmes enfants. Mais, avant de communiquer les résultats de cette recherche, nous considérerons brièvement la faune des helminthes intestinaux trouvés jusqu'à présent dans notre pays.

En Yougoslavie, on a décelé les espèces suivantes : *Tænia saginata, Tænia solium, Hymenolepis nana, Enterobius vermicularis, Ascaris lumbricoides, Trichuris trichiura, Trichostrongylus* sp. et *Strongyloides stercoralis.* En comparant cette liste avec celle des helminthes intestinaux signalés dans les autres pays de l'Europe du Sud, on voit que certains d'entre eux manquent en Yougoslavie. En effet, aucun cas d'infestation de l'homme par *Diphyllobothrium latum* et par *Ancylostoma duodenale*, n'y a été enregistré jusqu'ici, malgré l'existence en plusieurs régions de conditions favorables au développement et à la propagation de ces parasites.

Nous expliquons l'absence de *D. latum* en Yougoslavie, malgré la richesse de ses lacs en poissons — hôtes intermédiaires de ce cestode — par les habitudes du peuple de manger de la viande et les organes de poisson bien cuits ou suffisamment rôtis. Quant à l'absence de l'*Ancylostoma duodenale*, l'explication en est plus difficile, étant donné que les conditions écologiques, dans la partie sud de la Yougoslavie, sont presque les mêmes que dans l'Italie centrale, dont la population est relativement très infestée par ce parasite.

La fréquence des huit espèces d'helminthes intestinaux connus jusquà présent en Yougoslavie, n'est pas la même dans toutes les régions. Bien entendu, elle est en rapport avec l'hygiène générale et

Reçu pour publication le 8 juin 1955

personnelle de la population et, pour les deux autres cestodes, avec la préparation de la viande de bœuf et de la viande de porc destinées à l'alimentation de l'homme.

La répartition de *T. saginata* est différente dans les diverses régions de Yougoslavie. Ce parasite est très fréquent en Serbie, au Kosmet et surtout en Bosnie et au Monténégro, par suite de l'habitude de la population de manger, pendant l'hiver, la viande de bœuf fumée et séchée à l'air : plus de 10 % des bovins y hébergent *C. bovis*. Cependant, en Slovénie, *T. saginata* est inconnu parmi la population autochtone, malgré que cette république yougoslave abatte des bovins achetés en Bosnie et dans les autres régions du pays, où la cysticercose bovine est très répandue. Ceci est facile à expliquer quand on prend en considération le fait que le peuple de cette partie de la Yougoslavie ne mange jamais de viande de bœuf fumée ou séchée à l'air.

T. solium existe partout où l'on consomme la viande de porc conservée par exposition à la fumée et par séchage à l'air. Mais, dans ces mêmes régions, la fréquence de *T. solium* est considérablement moindre en comparaison de *T. saginata*, bien que la cysticercose porcine à *C. cellulosæ* soit relativement fréquente. C'est qu'on mange beaucoup moins de viande de porc conservée par exposition à la fumée et à l'air que de viande de bœuf traitée de même.

La répartition géographique de *H. nana* est également différente suivant les diverses régions de la Yougoslavie. Ce parasite est considérablement plus fréquent dans le Sud que dans le Nord. Dans certains endroits de la Macédoine et du Monténégro, plus de 20 % de la population est infestée par ce parasite. A notre avis, les rongeurs (la souris et le rat) ne jouent aucun rôle dans la dissémination de *H. nana*. Son entretien et sa propagation sont en rapport avec l'hygiène générale et surtout personnelle de la population.

La fréquence de *Enterobius vermicularis* parmi les enfants est très grande dans toutes les régions du pays, surtout dans la population de mauvaise hygiène personnelle.

La fréquence de l'infestation de l'homme par *A. lumbricoides* et *T. trichiura* varie aussi suivant les régions. Cependant, dans une même région, on la trouve très différente d'un endroit à l'autre, ce ce qui est en rapport principalement avec la hauteur des pluies et l'humidité du sol d'une part, et l'hygiène générale et personnelle de la population, d'autre part. Cependant, dans les endroits montagneux situés à plus de 1.000 m. au-dessus de la mer, l'infestation de l'homme par ces deux parasites est faible, quel que soit le niveau de l'hygiène.

L'infestation de l'homme par les nématodes du type *Trichostrongylus* n'est pas rare en Serbie, Bosnie et au Monténégro, surtout chez les paysans qui sont en contact étroit avec les moutons. D'après les caractères morphologiques des œufs de *Trichostrongylus* trouvés dans les selles de l'homme en Yougoslavie, il pourrait s'agir de *T. orientalis*.

L'infestation de l'homme par *Strongyloides stercoralis* paraît peu fréquente, si on se base uniquement sur l'examen direct des selles. Ce parasite a été trouvé jusqu'à présent en Serbie, Macédoine, Bosnie, dans le Kosmet et la Voïvodina.

L'infestation de l'homme par *Macracanthorhynchus hirudinaceus* n'est pas encore confirmée, bien que ce parasite soit très fréquent chez les porcs.

Après ce court aperçu général des helminthiases en général de Yougoslavie, nous donnerons un aperçu de la répartition et de la fréquence des helminthes dans ce pays d'après l'examen des selles des enfants des écoles. Les détails se rapportant à la fréquence des helminthes intestinaux suivant les localités des différentes régions du pays, sont publiés dans les journaux médicaux yougoslaves.

La faune des helminthes intestinaux chez les enfants d'age scolaire

Afin de déterminer la distribution géographique et la fréquence des helminthes intestinaux chez l'homme en Yougoslavie suivant les régions du pays nous avons examiné 7.266 enfants des écoles de 133 localités. Il s'agit ici des enfants d'âge scolaire dont on a recherché précédemment, dans les selles, les protozoaires intestinaux (*). De ces 7.266 enfants des écoles, 479 appartenaient à 8 localités du Banat, 344 à 8 localités de la Batschka, 887 à 13 écoles de Belgrade, 988 à 17 localités de Bosnie (avec l'Herzégovine), 673 à 14 localités de la Dalmatie, 515 à 8 localités du Kosmet, 412 à 7 localités de la Macédoine, 1.043 à 22 localités du Monténégro, 1.261 à 26 localités de la Serbie et 664 à 10 localités de la Slovénie (voir la carte jointe à notre précédent mémoire) (*).

Par l'examen de ces 7.266 enfants des écoles nous avons décelé les espèces suivantes d'helminthes intestinaux : *T. saginata, H. nana, E. vermicularis, A. lumbricoides, T. trichiura* et *Trichostrongylus* sp. La répartition et la fréquence de ces six espèces trouvées chez les écoliers varient d'une région à l'autre du pays, ainsi que d'un endroit à l'autre de la même région.

La fréquence de l'infestation par *T. saginata,* en se basant sur l'examen des enfants d'âge scolaire, varie, au Banat, de 0 à 1,3 % ; à Belgrade, de 0 à 1,7 % ; en Bosnie (avec l'Herzégovine), de 0 à 6,1 % ; au Kosmet, de 0 à 9,2 % ; en Macédoine, de 0 à 0,4 % ; au Monténégro, de 0 à 6,1 % et en Serbie, de 0 à 3,3 %. Cependant, chez les enfants de la Slovénie, de la Dalmatie et de la Batschka, aucun cas d'infestation par *T. saginata* n'a été enregistré. Bien entendu, ces chiffres ne sont pas tout à fait réels, étant donné que les œufs

(*) Ces *Archives*, **33**, 2, juin 1955, 84-89.

de *T. saginata* ne peuvent pas être découverts dans les selles des porteurs de ce parasite s'il n'y a pas d'anneaux mûrs.

La fréquence de l'infestation des enfants d'âge scolaire par *H. nana* varie de 0 à 12,5 % au Banat; de 0 à 15,6 % dans la Batschka ; de 0 à 5,3 % à Belgrade ; de 0 à 12,8 % en Bosnie (avec l'Herzégovine) ; de 1,2 à 10,6 % en Dalmatie ; de 0 à 9,2 % au Kosmet ; de 0 à 20,4 % en Macédoine ; de 0 à 39,2 % au Monténégro ; de 0 à 4,8 % en Serbie et de 0 à 3,7 % en Slovénie.

La fréquence de l'infestation par *E. vermicularis* varie, au Banat, de 25 à 84 % ; à Batschka, de 30 à 90,7 % ; à Belgrade, de 52,1 à 74,9 % ; en Bosnie, de 53,1 à 95,3 % ; en Dalmatie, de 53,1 à 100 % ; au Kosmet, de 50 à 89,4 % ; en Macédoine, de 70,1 à 95,4 % ; au Monténégro, de 57,7 à 95,6 % ; en Serbie, de 44,2 à 95,8 % et en Slovénie, de 75 à 96,7 %.

La fréquence de l'infestation par *A. lumbricoides* varie, au Banat, de 3 à 8 % ; à Batschka, de 2 à 10,5 % ; à Belgrade, de 2,5 à 15,1 % ; en Bosnie, de 7,6 à 97,1 % ; en Dalmatie, de 13,8 à 93,2 % ; au Kosmet, de 75,4 à 100 % ; en Macédoine, de 7,2 à 76 % ; au Monténégro, de 0 à 62,2 % ; en Serbie, de 3,5 à 61,2 % et en Slovénie, de 30,7 à 90 %.

La fréquence de l'infestation des enfants des écoles par *T. trichiura* varie, au Banat, de 5,6 à 37 % ; à Batschka, de 5,7 à 54,7 % ; à Belgrade, de 3,7 à 31,6 % ; en Bosnie, de 46,1 à 87 % ; en Dalmatie, de 28,6 à 97,5 % ; au Kosmet, de 42,5 à 80 % ; en Macédoine, de 4,9 à 26,7 % ; au Monténégro, de 0 à 82,2 % ; en Serbie, de 3,1 à 79,3 % et en Slovénie, de 26,5 à 63,8 %.

Trichostrongylus sp. a été trouvé seulement en Bosnie, au Kosmet, au Monténégro et en Serbie. L'infestation par *Trichostrongylus* sp. varie, en Bosnie, de 0 à 2,7 % ; au Kosmet, de 0 à 1,9 % ; au Monténégro, de 0 à 3,5 % et en Serbie, de 0 à 14,2 %.

Remarque. — L'absence de *T. solium* et de *Strongyloides stercoralis* sur la liste des helminthes intestinaux trouvés chez les enfants de Yougoslavie, peut être attribuée à la technique de diagnostic. En effet, étant donné que le diagnostic des ténias a été fait seulement d'après l'aspect des œufs trouvés dans les selles, il n'est pas exclu que, dans certains cas, les œufs de *T. solium* puissent être confondus avec ceux de *T. saginata*. Quant à *S. stercoralis*, nos résultats statistiques ne correspondent pas à la réalité car ce parasite ne peut être découvert avec certitude que par la coproculture.

Résumé

Pour déterminer la répartition géographique et la fréquence des helminthes intestinaux de l'homme en Yougoslavie, nous avons examiné les selles de 7.266 enfants des écoles de 133 localités appartenant à diverses régions du pays. Il s'agit là des enfants dont les

selles ont été précédemment examinées pour l'étude de la faune des protozoaires intestinaux.

Les œufs des helminthes ont été recherchés par trois méthodes : cellophane adhésive appliquée sur les plis de l'anus, examen des selles, direct et après concentration.

Dans les selles de ces enfants les œufs des helminthes intestinaux suivants ont été trouvés : *Tænia saginata*, *Hymenolepis nana*, *Enterobius vermicularis*, *Ascaris lumbricoides*, *Trichuris trichiura* et *Trichostrongylus* sp.

La répartition géographique et la fréquence des helminthes mentionnés ci-dessus varient d'une région à l'autre du pays, ainsi que d'un endroit à l'autre de la même région. L'infestation des enfants d'âge scolaire par *T. saginata* varie de 0 à 6,1 % ; par *H. nana*, de 0 à 39,2 % ; par *E. vermicularis*, de 25 à 100 % ; par *A. lumbricoides*, de 0 à 100 % ; par *T. trichiura*, de 0 à 97,5 %, et par *Trichostrongylus* sp., de 0 à 14,2 % (*).

Institut de Parasitologie
de l'Académie Serbe des Sciences,
Belgrade.

(*) Pour la bibliographie, voir ces *Archives*, **33**, 2, juin 1955, 84-89.

A PROPOS DE ANOPHELES ALGERIENSIS

par G. Senevet et L. Andarelli

Anopheles algeriensis est une espèce assez répandue dans la région méditerranéenne et l'Europe occidentale. Au Nord, il atteint l'Angleterre et l'Allemagne. On le trouve en Espagne, en Italie et, d'une manière générale, dans tout le bassin méditerranéen, sauf en France, en Libye et en Egypte. Assez commun dans le proche Orient : Syrie, Palestine, il s'étend jusqu'à la Transcaucasie, l'Irak, l'Iran et le Turkestan.

Un trait assez particulier à cette espèce, est le contraste entre cette vaste distribution géographique et sa faible importance numérique dans les pays où on le trouve. D'après J. Gaud, il est ubiquiste et rare dans tout le Maroc au Nord du Grand Atlas.

En Tunisie, Sicart déclare cette espèce « bien que peu courante fort répandue puisque capturée dans la région de Tébourba, dans le Cap Bon, dans le Djebel Mansour, le Sahel et enfin dans le Sud ».

En Sardaigne, où grâce à l'Erlaas, une enquête des plus minutieuses a été poursuivie pendant plusieurs années sur la faune anophélienne, Logan et Aitken disent que « cette espèce était largement répandue en Sardaigne particulièrement dans les parties basses. A aucun moment, toutefois, il n'était aussi abondant que le *labranchiæ* et le *claviger* ».

L'Algérie n'échappe pas à cette règle commune. Bien que qualifié d'*algeriensis*, cet Anophèle y est assez rare.

Les stations où nous avons identifié cette espèce au cours des vingt dernières années sont :

Gué-de-Constantine, 27 mars, 25 mai.

Les Eucalyptus (dans la Mitidja aux environs d'Alger), 4 juillet.

Route de Berbessa (Mazafran) à l'Ouest d'Alger : 30 janvier, 27 avril, 7 juillet, 20 août (1953-1955).

Misserghin (Oran), 12 juin.

Fornaka (région de Mostaganem, Oran).

Est de la Macta (région de Mostaganem, Oran).

Oued Nergoum (Arzew), 2 août.

Somme toute, les stations observées jusqu'à ce jour sont toutes situées dans la région littorale ou près de celle-ci.

Reçu pour publication le 20 juillet 1955

Les larves ont été trouvées, en général, au printemps ou au début de l'été. Cependant, on peut rencontrer toute l'année, des larves, dans certains gîtes (résurgences du Mazafran, par exemple).

∴

En examinant nos diverses souches algériennes d'*algeriensis* nous avons été frappés par un caractère qui ne semble pas avoir attiré particulièrement l'attention des auteurs. Nous-mêmes l'avons négligé dans nos études antérieures : le développement remarquable des plaques dorsales de la larve.

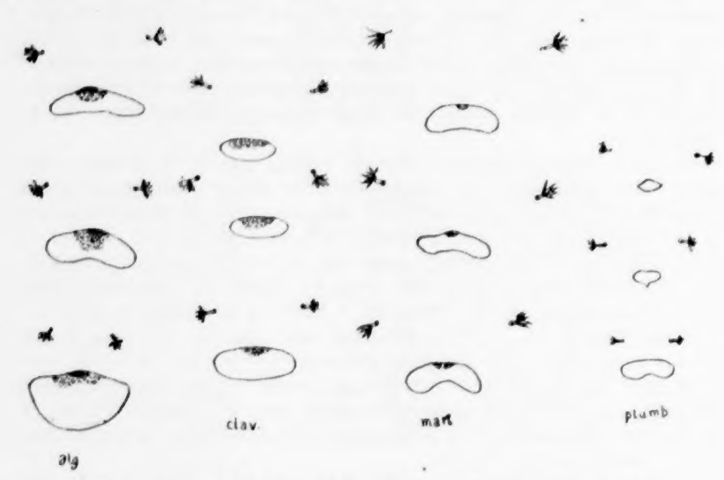


Fig. 1. — Plaques dorsales et soies palmées de la larve chez *A. algeriensis* (*alg.*) ; *claviger* (*clav.*) ; *marteri* (*mart.*) et *plumbeus* (*plumb.*).

Certes, beaucoup d'auteurs et nous-mêmes avons dit (4) que la dernière plaque arrive à égaler la distance qui sépare les soies palmées. Mais personne à notre connaissance n'a utilisé ce caractère pour le diagnostic semi-microscopique des larves d'*algeriensis*.

Le caractère généralement utilisé est, depuis les travaux de Cuboni, la présence de très fins ramuscules sur les soies clypéales antéro-internes. On peut y joindre celui des soies palmées signalé dans un travail antérieur (5).

Mais ces caractères, excellents quand on dispose d'un microscope suffisamment puissant, ne peuvent être utilisés avec un grossissement faible, par exemple celui d'une loupe binoculaire. Ils ne permettent pas la séparation rapide des espèces voisines : *claviger* et *marteri*. Pour remédier à cet inconvénient, nous proposons la clef ci-dessous,

clef élémentaire qui ne comprend que les espèces communes en Afrique du Nord. Il faudra, s'il y a le moindre doute, et si l'on veut être absolument certain de la détermination, recourir à une clef plus détaillée.

La figure ci-contre montre schématiquement la taille des plaques dorsales chez les quatre *Anopheles* s.s. où les soies clypéales antéro-externes ne sont pas ramifiées « en buisson ».

Clef abrégée pour le diagnostic rapide, « de campagne », à faible grossissement, limitée aux espèces communes de l'Afrique du Nord.

1. — Soies clypéales antéro-internes rapprochées. Toutes les soies pleurales simples .... *Anopheles* s. s. 2

Soies clypéales antéro-internes écartées. Quelques-unes au moins ramifiées .... *Myzomyia* 5

2. — Soies clypéales antéro-externes en buisson .... *A. maculipennis*
Soies clypéales antéro-externes non en buisson 3

3. — Dernière plaque dorsale plus large ou au moins aussi large que l'écartement des soies palmées. Avant-dernières plaques dorsales au moins aussi larges que l'écartement des soies palmées. Trois bandes transversales pigmentées sur la tête..... .... *A. algeriensis*

Dernière plaque dorsale et surtout les suivantes moins larges que l'écartement des soies palmées 4

4. — Soie palmée du IIe segment à peu près aussi développée que celle du IIIe. Un filament aux folioles des soies palmées ... . *A. marteri*

Soie palmée du 2e segment nettement plus petite que celle du IIIe. Pas de filament aux folioles des soies palmées..... .... *A. claviger*

5. — Soies pleurales métathoraciques l'une simple, l'autre ramifiée. Dernière plaque dorsale au moins aussi large que l'écartement des soies palmées .... *A. sergenti*

Soies pleurales métathoraciques ramifiées toutes les deux. Dernière plaque dorsale plus petite que l'écartement des soies palmées 6

6. — Soie frontale médiane plus grande que les deux autres.. *A. multicolor*

Soie frontale interne, pas nettement plus grande que les deux autres .... *A. hispaniola*

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

1. CUBONI. — *Riv. Malar.*, V, fasc. 1, 1926.

2. J. GAUD. — *Arch. Inst. Pasteur Maroc*, I, 1953, 464.

3. LOGAN et T. AITKEN. — *The Sardinian Project.*, p. 340.

4. G. SENEVET et M. PRUNNELLE. — *Arch. Inst. Pasteur Algérie*, **5**, 1927, 536.

5. G. SENEVET et L. ANDARELLI. — *Ibid.*, **33**, 1955, 126.

6. M. SICART. — *Clef dichotomique et notes sur les Anophèles de Tunisie*, Tunis, 1949, p. 7.

Institut Pasteur d'Algérie
et Direction de la Santé Publique
du Gouvernement Général de l'Algérie.

NOUVELLES STATIONS DE CULICIDES ARBORICOLES EN ALGÉRIE

par J. Clastrier

Dans deux notes, déjà anciennes (**4**, **5**), nous avions signalé la présence, en Algérie, d'*Anopheles plumbeus* Stephens et d'*Orthopodomyia pulchripalpis* (Rondani). Nous nous proposons, aujourd'hui, de compléter ces précédentes observations, et aussi d'en rapporter quelques autres, que nous avons pu recueillir dernièrement.

1. — *Anopheles plumbeus* avait été trouvé, à l'état larvaire, le 5 mai 1940, dans le massif du Mouzaïa, dans deux gîtes différents, (n° 282 et n° 284) constitués, l'un et l'autre, par un trou d'arbre (chêne-liège) de dimensions assez vastes, contenant une quantité d'eau importante. Depuis, G. Senevet, L. Andarelli et A. Duzer (**7**), Senevet, Andarelli et R. Adda (**9**) ont retrouvé *A. plumbeus* dans le massif du Mouzaïa, ainsi que dans un vase à fleurs du cimetière de Bône.

Nous venons de rencontrer de nouveau cette espèce, dans des conditions assez imprévues (gîte n° 765). A la sortie des gorges de Keddara (Alger), au moment où la route nationale n° 29 franchit un dernier éperon rocheux, en allant de Palestro vers le Fondouk, et à une centaine de mètres à l'Ouest de cette route, quelques chênes-lièges clairsemés et chétifs émergent d'une broussaille basse et peu touffue. En examinant attentivement les troncs de ces arbres, le 5 juin 1955, nous avons découvert, à la base de l'un d'eux, un tout petit pertuis, au-dessous duquel le liège présentait des traînées noirâtres donnant à penser que, de temps à autre, après des pluies abondantes par exemple, le trop-plein d'un liquide teinté devait s'écouler par cet orifice.

A l'aide d'un fort tournevis, nous avons détaché, tout autour de cette minuscule ouverture, des fragments de liège, dont les plus gros ne dépassaient pas la taille d'une petite noix, et nous en avons empli un flacon poudrier de 250 cm^3. Ces fragments de liège étaient en partie secs, en partie enduits d'une pâte brunâtre, très épaisse, mais, nulle part, nous n'avons trouvé trace d'eau libre.

Reçu pour publication le 13 août 1955

Le lendemain, le flacon poudrier était vidé de son contenu dans un cristallisoir, lavé avec 20 cm^3 d'eau, et le liquide de rinçage versé goutte à goutte sur les fragments de liège, afin de les bien humidifier, l'excès de liquide se rassemblant en une couche de 2 à 3 m/m d'épaisseur dans le fond du cristallisoir. Celui-ci, fermé par une plaque de verre réalisait, pensions-nous, des conditions favorables au développement, jusqu'au stade adulte, de quelques larves de Cératopogonidés que nous avions aperçues. Effectivement, dès le 14 juin, nous obtenions des naissances de Cératopogonidés, qui feront l'objet d'une publication ultérieure ; mais nous devions aussi découvrir, avec une profonde surprise, 2 ♂ d'*A. plumbeus* le 24 juin, (ainsi qu'un ♂ d'*Aedes longitubus* le 4 juillet ; voir plus loin).

Plusieurs auteurs ont signalé, parmi d'autres caractères propres aux larves d'*A. plumbeus*, celui de pouvoir se développer dans une quantité très faible de liquide. E. Roubaud et J. Colas-Belcour en particulier (**2**), désirant étudier la résistance de ces larves au dessèchement partiel de leur gîte, placent, dans une boîte de Pétri, quelques larves hibernantes au 2e et au 3e stades, dans une très faible quantité d'une macération d'écorce de chêne, formant une mince nappe liquide, dans laquelle « les larves âgées ne peuvent nager, mais sont astreintes à une reptation constante sur leur substratum alimentaire », et ils observent que le développement se poursuit normalement.

Les conditions de vie offertes, involontairement, aux larves de notre observation, après que nous eûmes ajouté 20 cm^3 d'eau de rinçage sur les fragments de liège et constitué une mince nappe liquide résiduelle dans le fond du cristallisoir, nous semblent comparables à celles réalisées expérimentalement par Roubaud et Colas-Belcour. Mais il est bien certain que, dans les délais d'éclosion de ces deux mâles (une vingtaine de jours), nous ne pouvons savoir si ces spécimens ont été récoltés à l'état de jeunes larves, auquel cas leurs conditions d'existence à l'état naturel eussent été bien plus sévères encore que celles réalisées ultérieurement au laboratoire, ou bien à l'état d'œufs, pondus dans un gîte en voie de dessiccation, et qu'une immersion dans la nappe liquide, ou peut-être même une simple humidification, auraient fait éclore.

2. — *Orthopodomyia pulchripalpis* (Rondani), que nous avions trouvé, à l'état larvaire, associé à *A. plumbeus*, dans l'un des deux gîtes du Mouzaïa (n° 284), et dont nous avions obtenu, par élevage, 3 ♂ et 1 ♀, a été retrouvé, dans ce même massif, à l'état larvaire, par Senevet, Andarelli et Duzer (**7**).

Nous venons signaler, avec quelque retard, sa présence dans le massif du Tigrimount (sommet 1.028 m d'altitude), à 50 km à vol d'oiseau à l'Est-Sud-Est d'Alger, à proximité de Palestro.

Le 21 avril 1940, nous y avions récolté, à hauteur de la maison forestière de Tizi Nsebt, dans un trou de chêne-liège, 250 cm^3 d'un liquide fortement chargé en matières organiques, de coloration

presque noire (gîte n° 206). De ce liquide, nous avions isolé quelques larves, véritables hérissons, facilement identifiées à *Aedes echinus* Edw., puis, nous avions obtenu, entre le 29 avril et le 16 mai, 14 adultes (9 ♂, 5 ♀), dont quelques-uns seulement furent examinés, et classés dans cette même espèce. Or, reprenant dernièrement nos collections, nous avons trouvé, parmi ceux de ces adultes qui n'avaient fait l'objet d'aucun examen antérieur, une ♀ typique, quoique légèrement étrillée, d'*O. pulchripalpis*.

Enfin, nous venons de découvrir une 4ᵉ station, constituée par une excavation d'assez grandes dimensions, creusée dans le tronc d'un tremble, en bordure de la route nationale n° 1 d'Alger à Blida, à 11 km d'Alger (gîte n° 760).

Le 30 mai 1955, nous avons prélevé, dans cet arbre creux, une bonne poignée de feuilles mortes en décomposition, ainsi que 250 cm^3 de liquide brun noir. Le tout, transporté au laboratoire et placé dans un cristallisoir, a donné naissance à de très nombreux Cératopogonidés et Psychodidés, et aussi à 5 adultes (2 ♂, 3 ♀) d'*O. pulchripalpis*, entre le 20 et le 25 juin.

3. — *Aedes* (F.) *echinus* Edwards, a été récolté dans le massif du Tigrimount, associé à *O. pulchripalpis* comme il vient d'être dit (gîte n° 206). L'aspect hirsute, tellement particulier, de ces larves, le nombre de branches des soies en étoiles, la longueur et l'épaisseur de ces branches, d'une part, les caractères de l'adulte, le dessin du mesonotum, la présence exclusive de larges écailles, plates, sur le scutellum, d'autre part, ne pouvaient laisser subsister aucun doute quant à l'identité de cette espèce.

Nous avons par ailleurs capturé, le 12 juin 1955, dans la forêt de cèdres de Chréa (à 40 km à vol d'oiseau au Sud-Ouest d'Alger, 1.500 m d'altitude), entre 11 h. 30 et midi, 3 ♀ de la même espèce qui se montraient particulièrement agressives.

4. — *Aedes* (F.) *geniculatus* (Olivier). — Dans l'une des deux notes précitées (**5**), nous avions indiqué, incidemment, que *A. plumbeus* et *O. pulchripalpis* étaient associés à *Aedes geniculatus*.

Comme notre matériel se composait seulement de 4 ♀ pour le gîte n° 282, et de 1 ♀ pour le gîte n° 284, nous n'avions pu baser notre diagnostic que sur le seul caractère différentiel donné par Edwards (**1**) pour les adultes, à savoir que les écailles du scutellum sont principalement ou toutes étroites et ocres chez *geniculatus*. Il en était bien ainsi de nos spécimens, dont les écailles du scutellum étaient en majorité étroites et ocres, et différaient notablement de celles observées sur les échantillons (♂, ♀) d'*Aedes echinus* provenant d'un élevage précédent (n° 206), facilement identifié grâce à la présence concomitante de larves.

Cependant, Edwards lui-même reconnaît plus loin que « ceci (les caractères des écailles du scutellum) n'est pas d'un diagnostic absolu », puisqu'il a vu un mâle du Sud de la France, qui ne pou-

vait être que *A. geniculatus*, et qui portait quelques petites écailles plates sur le scutellum.

Dans ces conditions, et bien que la restriction joue ici en sens inverse, il est certain qu'un doute subsistera jusqu'à ce que la découverte, en Algérie, de formes plus caractéristiques, vienne apporter la confirmation de la présence de cette espèce.

5. — *Aedes (O.) longitubus* Cambournac, décrit du Portugal (3), a été retrouvé en Afrique du Nord, par J. Gaud au Maroc (6), par Senevet, Andarelli et Duzer (7), Senevet et Andarelli (8), en Algérie. Ces auteurs insistent sur les variations plus ou moins grandes des caractères observés, et sur les difficultés que l'on éprouve, parfois, à classer des échantillons dans tel ou tel type du complexe de *pulchritarsis*.

Nous avons obtenu de plusieurs arbres creux, des larves et adultes d'Aedinés, que nous rapportons à l'espèce *longitubus* pour les raisons suivantes.

Les **larves**, d'un blanc nacré, répondent à la définition de Cambournac ; le siphon, notamment, est très long (indice 5,5 à 7,5), noir, à bords presque parallèles, le diamètre diminuant très progressivement de la base vers l'apex, la touffe ventrale, à 3-4 branches, se situe à l'union du tiers basal avec le tiers moyen, ou légèrement au-dessous ; le peigne s'étend sur les 3/5 de l'espace compris entre la base du siphon et la touffe ventrale et se compose de 18 à 28 dents, larges, plates, presque contiguës, portant de fines denticulations. Le peigne du VIII[e] segment compte de 16 à 20 écailles disposées sur trois rangs, formant une tache triangulaire ; ces écailles présentent le même aspect que celles figurées par Cambournac.

L'ornementation générale des **adultes** correspond également à celle donnée par Cambournac. Il est cependant possible de distinguer deux types, sensiblement différents l'un de l'autre, d'après le dessin du mesonotum. Celui-ci comporte bien, dans les deux cas, et pour chaque moitié, la bande longitudinale, submédiane, d'écailles dorées, le double arc de cercle d'écailles blanches sur le côté, la tache ovale (ou plus ou moins triangulaire) située entre les précédents.

Mais, dans le type I, tous ces motifs d'écailles claires sont beaucoup plus étendus, en longueur ou en largeur, que sur les schémas de Cambournac ou de Senevet, Andarelli et Duzer, de telle sorte que le dos de l'insecte présente un aspect général doré, avec seulement quelques taches noires. La ligne médiane d'écailles blanches, bifurquée à sa partie postérieure, décrite par Cambournac, est parfaitement tracée.

A ce type correspondent, assez curieusement, toutes nos récoltes anciennes (*) :

(*) L'aspect doré du mesonotum, est indépendant de l'éclaircissement général, avec le temps, de ces Insectes.

Massif du Mouzaïa, le 5 mai 1940 (gîte n° 284, chêne-liège) 6 ♂ et 8 ♀ éclos entre le 15 mai et le 1er juillet, associés à *A. plumbeus* et *O. pulchripalpis*.

Massif du Tigrimount, le 12 janvier 1941, près de la maison forestière d'Azama (gîtes nos 383-384 et 387, chênes-lièges), 14 ♂ et 11 ♀, éclos entre le 15 avril et la fin juin, sans autre espèce associée.

Dans le type II, les motifs clairs, ornementaux, du mesonotum, sont beaucoup moins étendus que dans le type précédent, et pratiquement comparables, à quelques détails près, à ceux dessinés par Cambournac ; ici, le dos de l'insecte apparaît noir, avec une ornementation claire. Sur ces derniers échantillons, nous n'avons pas retrouvé la ligne médiane d'écailles blanches.

A ce deuxième type correspondent des récoltes récentes :

Gorges de Keddara, le 5 juin 1955 (gîte n° 765, chêne-liège), 1 ♂ né le 4 juillet, associé à *A. plumbeus* (découvert avec surprise, comme ce dernier, et appelant les mêmes remarques).

Institut Pasteur, Alger, le 15 juillet 1955 (gîte n° 860, ormeau), 4 ♂ et 3 ♀ nés entre le 23 juillet et le 5 août.

Il est à noter que l'appareil génital ♂ est conformé de la même façon, dans l'un et l'autre types, et caractérisé par la présence, sur le lobe basal, de trois épines, l'une très forte et recourbée en crochet à son extrémité, les deux autres plus faibles, mais néanmoins très bien différenciées, disposition typique de *longitubus* d'après Cambournac.

⁂

En résumé, une nouvelle station d'*Anopheles plumbeus* Stephens a été reconnue en Algérie (gorges de Keddara, Alger), d'une façon fortuite, par la découverte de deux mâles de cette espèce dans un élevage de Cératopogonidés.

Orthopodomyia pulchripalpis (Rondani) et *Aedes (F.) echinus* Edwards ont été récoltés en différentes localités [massif du Tigrimount, environs d'Alger (Alger) — massif du Tigrimount, Chréa (Alger)].

Aedes (O.) longitubus Cambournac, dont la présence en Algérie avait déjà été signalée, a été retrouvée en divers gîtes [massifs du Mouzaïa et du Tigrimount, gorges de Keddara, Institut Pasteur (Alger)]. Les larves correspondent parfaitement à la description de Cambournac, tandis que les adultes peuvent être divisés en deux types sensiblement différents l'un de l'autre, suivant le dessin du mesonotum.

Institut Pasteur d'Algérie.

BIBLIOGRAPHIE

(1) F. W. Edwards. — A revision of the mosquitos of the Palaeartic Region. *Bull. Entom. Res.*, **12**, 3, nov. 1921, 263-351.

(2). E. Roubaud et J. Colas-Belcour. — Observations sur la biologie de l'*Anopheles plumbeus*. I. Le comportement larvaire. *Bull. Soc. Path. exot.*, **25**, 7, juillet 1932, 763-770.

(3) F. J. Cambournac. — *Aedes* (*Ochlerotatus*) *longitubus*, a new species from Portugal. *Proceed. R. Entom. Soc. London*, Series B, Taxonomy, **7**, 3, mars 1938, 74-80.

(4) J. Clastrier. — Sur la présence d'*Anopheles plumbeus* Stephens en Algérie. *Arch. Inst. Pasteur d'Algérie*, **18**, 3, sept. 1940, 299.

(5) J. Clastrier. — Sur la présence en Algérie d'*Orthopodomyia pulchripalpis* (Rondani). *Arch. Inst. Pasteur d'Algérie*, **19**, 4, déc. 1941, 443-446.

(6) J. Gaud. — Notes biogéographiques sur les Culicides du Maroc. *Arch. Inst. Pasteur du Maroc*, **4**, 7, 1953, 443-490.

(7) G. Senevet, L. Andarelli et A. Duzer. — Sur la présence en Algérie de *Aedes longitubus* Cambournac et sur quelques espèces de moustiques peu communes en Afrique du Nord. *Arch. Inst. Pasteur d'Algérie*, **32**, 3, sept. 1954, 266-275.

(8) G. Senevet et L. Andarelli. — Le genre *Aedes* en Afrique du Nord. I. Les larves. *Arch. Inst. Pasteur d'Algérie*, **32**, 4, déc. 1954, 310-351.

(9) G. Senevet, L. Andarelli et R. Adda. — Présence d'*Anopheles plumbeus* St. sur le littoral algérien. *Arch. Inst. Pasteur d'Algérie*, **33**, 2 juin 1955, 138-139.

ANOMALIE

CHEZ UNE LARVE D'ANOPHELES MACULIPENNIS

par G. Senevet, L. Andarelli et G. Rehm

On sait que, chez les larves d'Anophèle, il existe normalement deux soies clypéales antéro-internes. Dans le groupe *maculipennis*, ces soies sont légèrement ramusculées dans leur moitié apicale.

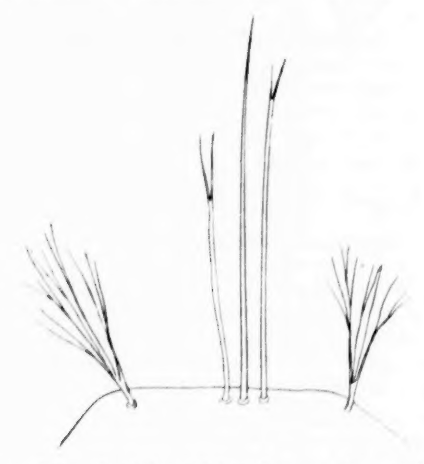


Fig. 1. — Soies clypéales triples chez un *A. maculipennis*.

Nous venons d'observer dans une collection de larves, de *A. maculipennis* var. *labranchiæ* provenant de Fornaka (département d'Oran), une larve qui présentait trois soies clypéales antéro-internes (fig. 1). Cette larve était vraisemblablement au 3e stade, d'après le nombre des ramuscules des clypéales antéro-externes.

De telles anomalies sont rares ; nous n'en avions pas encore observé sur plus de 910 larves examinées.

J. Gaud et J. Laurent (1950), rapportent trois malformations semblables chez des *maculipennis*. Le nombre des larves examinées n'est

Reçu pour publication le 20 juillet 1955

pas précisé, mais il est inférieur à 10.000 (15.000 Anophèles vus, dont 5.000 *claviger*).

Dans un travail antérieur (GAUD, 1947) deux de ces anomalies avaient été signalées sur environ 2.500 *maculipennis*.

Ces auteurs confirment l'opinion de MARTINI que la fréquence de ce genre d'anomalie est inférieure à 1/1.000. Nos chiffres : 1/910 sont également de cet ordre.

Institut Pasteur d'Algérie
et Direction de la Santé Publique
du Gouvernement Général de l'Algérie.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

J. GAUD. — *Ann. Par. hum. et comp.* **22**, 1947, 394.

J. GAUD et J. LAURENT. — *Ibid.*, **25**, 1950, 481.

E. MARTINI. — *Zool. Anzeig.*, **23**, 1927, 297.

LA MÉDECINE FRANÇAISE EN ALGÉRIE (*)

par Edmond SERGENT

Lorsque, le 14 juin 1830, l'armée du Général de BOURMONT débarqua sur la petite presqu'île de Sidi-Ferruch, à 25 kilomètres à l'Ouest d'Alger, pour châtier les pirates barbaresques et « rendre la liberté aux mers », l'Afrique du Nord était, à deux cents lieues à peine des côtes de la France, une terre encore médiévale. Depuis l'effondrement de l'empire romain, dont Saint Augustin, évêque d'Hippone, fut témoin, la nuit s'était étendue sur l'Africa, la Numidie et les Mauritanies. Pendant ces longs « siècles obscurs du Moghreb », les écrits des chroniqueurs arabes sont remplis, jusqu'au milieu du XIXe siècle, de récits d'invasions, de guerres intestines entre féodaux, entre *çofs* ou clans, de famines meurtrières et d'épidémies pestilentielles.

BOURMONT avait dit à ses soldats, après la prise d'Alger : « La « cause de la France est celle de l'humanité. Montrez-vous dignes « de votre belle mission. Soyez justes et humains ». Et, dans les conditions qu'il dicta au Dey le 4 juillet pour la reddition d'Alger, il déclarait aux habitants de l'Etat barbaresque qui devait s'appeler plus tard l'Algérie : « L'exercice de la religion mahométane restera « libre. La liberté des habitants de toutes classes, leur religion, « leurs propriétés, leur commerce et leur industrie ne recevront « aucune atteinte ; leurs personnes seront respectées ».

Certes, les Algériens, qu'ils soient musulmans ou de souche européenne, ne sont que des hommes, et, comme dans toute société humaine, des conflits d'intérêts ou de passions agitent parfois les individus. Mais tous nos grands coloniaux, les LYAUTEY, les JONNART, les GALLIÉNI, les BRAZZA, les van VOLLENHOVEN, et tant d'autres, ont toujours proclamé le même idéal et agi en conséquence : coloniser, c'est civiliser.

Pour juger de l'œuvre accomplie, il suffit de comparer, d'après les statistiques démographiques, le sort des Indigènes d'Algérie depuis l'occupation française à celui des populations autochtones d'autres pays de colonisation.

Les Indigènes de l'Amérique du Nord, les Peaux-Rouges, que sont-ils devenus devant les colons blancs immigrés d'Europe ?

(*) Ecrit, en juillet 1954, pour *Résonances*, revue du Comité d'Expansion Culturelle de la France d'Outre-Mer. Paru dans le 2e trimestre 1955, 77-80.

D'après les estimations les plus sérieuses, « à l'arrivée des Blancs « les Peaux-Rouges étaient au nombre d'un peu plus de 1.100.000 « pour l'ensemble de l'Amérique du Nord. Actuellement le chiffre « total est voisin de 400.000. La diminution est de près des deux « tiers ».

Les Indigènes de l'Algérie, que sont-ils devenus devant les colons arrivés de France ?

« Nous ignorons le chiffre de la population indigène de l'Algérie « en 1830, on peut l'évaluer assez arbitrairement à 2 millions ». De 1856 (premier recensement valable) à 1954 (dernier recensement), elle a plus que triplé, passant de 2.307.349 âmes à 8.670.000. Elle a augmenté de plus de 6 millions ; « c'est un des accroissements les « plus rapides qu'il y ait au monde ». Les recensements de la population musulmane, effectués de 1856 à 1954, donnent les chiffres suivants :

1856 ...	2.307.349	1886 ...	3.287.217	1921 ...	4.923.186
1861 ...	2.732.851	1891 ...	3.577.063	1926 ...	5.150.756
1866 ...	2.652.072	1896 ...	3.781.098	1931 ...	5.588.314
1872 ...	2.125.052	1901 ...	4.089.150	1936 ...	6.201.144
1876 ...	2.462.936	1906 ...	4.477.788	1948 ...	7.679.078
1882 ...	2.842.497	1911 ...	4.740.526	1954 ...	8.670.000

Les agents de ce développement des populations indigènes de l'Algérie ont été, sous les auspices de l'administration, le soldat, l'ingénieur, le colon, le médecin. Le soldat a imposé d'abord la paix aux tribus, toujours dressées les unes contre les autres ; or, sans la sécurité, pas de culture ni de moissons régulières, pas de ravitaillement pour parer aux disettes et prévenir ces famines périodiques qui engendrent les épidémies et les font si meurtrières. La paix française a fait renaître la *pax romana*. L'ingénieur a tracé les routes, établi les chemins de fer, c'est-à-dire facilité la mobilisation et l'échange des produits et, par ainsi, complété et couronné l'effort du soldat ; il a creusé les canaux de desséchement, pour assainir le sol et soustraire les hommes au danger des fièvres malignes, les barrages et les canaux d'irrigation qui accroissent la fortune et le bien-être publics. Le colon enfin qui, bien entendu, a le souci de tirer de son travail, souvent si pénible, un tribut légitime, a été partout, par le simple fait de son existence et de son activité, le ferment qui a fait « lever » la masse humaine. En fécondant la terre que le nomade laissait en friche, en associant l'Indigène à son labeur quotidien, il lui a donné l'exemple de son courage et la leçon de ses pratiques agricoles. Le progrès s'accentuera à mesure que le fellah aura appris à faire donner à son champ les mêmes récoltes qu'un paysan de France. A son tour, trop souvent au prix de sa vie, le médecin français a apporté aux populations indigènes les bienfaits de son art et la charité de son cœur pitoyable. Médecin de l'armée ou médecin des services civils, il a exercé pleinement son apostolat paisible partout où le devoir l'a conduit. Il a guéri,

soulagé, consolé et, montrant à tous le vrai visage de la France, il lui a concilié les âmes. LYAUTEY L'AFRICAIN a dit : « L'expansion « coloniale a des rudesses ; elle n'est ni sans reproche ni sans tare ; « mais si quelque chose l'ennoblit et la justifie, c'est l'action du « médecin conçue comme une mission et un apostolat ». Certes, la tâche n'est point achevée : parmi les huit millions d'Indigènes de l'Algérie, trop d'ignorants et trop de malheureux encore obligent à la vigilance et aux recommencements.

oOo

Si la médecine française s'est acquis quelque droit, en Algérie, à la reconnaissance des Indigènes, elle y a rendu aussi un service éclatant à l'humanité tout entière. C'est ici, en effet, qu'elle a enrichi le patrimoine commun des nations civilisées d'une acquisition scientifique décisive. Le 6 novembre 1880, à Constantine, un médecin militaire, A. LAVERAN, découvre le parasite du paludisme. Ainsi, la cause d'un mal si redouté et si répandu, de la grande plaie des pays chauds, n'était pas une émanation invisible des marais, un « miasme » subtil, mais bien un microbe figuré. Cette découverte a inauguré l'ère scientifique de la pathologie exotique ; elle a ouvert la voie aux recherches sur les maladies mystérieuses convoyées par des insectes, qui, bien plus que le climat, interdisaient l'accès des riches contrées tropicales à la race blanche, et maintenaient les populations autochtones dans leur état de misère et de civilisation attardée. En moins de quarante ans, grâce à LAVERAN, la médecine des pays chauds a été transformée, rénovée, la mise en valeur des colonies et le relèvement des habitants indigènes rendus possibles, une multitude d'existences gardées saines et sauves. Le Dr ROUX a écrit : « A mesure que le temps s'écoule, l'importance de tous ces « travaux nous apparaît plus considérable. Grâce à eux, des contrées « que le paludisme interdisait à l'Européen sont ouvertes à la civi- « lisation. C'est ainsi que le travail d'un savant peut avoir pour « l'humanité des conséquences qui dépassent celles des conceptions « de nos plus grands politiques ». Et CALMETTE : « Il n'est pas « exagéré de dire que l'œuvre de LAVERAN apparaît comme la plus « importante en médecine et en hygiène après celle de PASTEUR ». Et c'est pour l'Algérie un motif de fierté légitime que de si heureuses conséquences aient eu leur origine sur son sol.

oOo

Il n'est pas question de tracer ici le tableau de la grande œuvre d'Hygiène et d'Assistance accomplie par la France en Algérie. Je voudrais évoquer seulement quelques souvenirs que j'ai déjà rapportés ailleurs. Ce sont des exemples typiques de la vie de tous les jours du médecin du bled, de l'accueil que lui fait et de la reconnaissance que lui témoigne le fellah.

La médecine arabe n'eut pas en Afrique du Nord l'éclat dont elle brilla en Orient au temps d'AVICENNE. On a sorti de l'oubli l'œuvre d'un médecin algérien, ABDERREZZAQ, écrite dans la première moitié du XVIII[e] siècle (XII[e] siècle de l'Hégire), le *Kechf er roumoûz,* « La Résolution des énigmes » ; mais ce n'est qu'un répertoire d'herboriste, dépourvu d'esprit critique. De nos jours, dans les milieux où l'action médicale française, faute de moyens, n'a pas encore suffisamment pénétré, les pratiques superstitieuses les plus arriérées se perpétuent. Couramment, on fait avaler aux malades, pour les guérir, un fragment de papier portant une formule, un verset écrit par un marabout. Je me rappelle une rencontre, sur les Hauts-Plateaux algériens, dans un de ces pays arabes qui semblent inhabités, dont parle FROMENTIN. L'auto roulait dans la plaine ; pas un arbre, pas un buisson, à perte de vue. Un objet insolite apparaît soudain au milieu de la piste. Le colon qui me conduisait arrête à vingt mètres et me dit : « Descendez, vous allez sûrement voir dans cette vieille marmite de terre une poule noire bouillie avec ses plumes ». Il en était bien ainsi, le colon m'explique : « Il doit y avoir un malade dans une mechta voisine ; on a fait bouillir une poule noire dans cette marmite et on l'a placée, au cours de la nuit, sur cette piste fréquentée. Le piéton ou la mule qui la heurtera au passage prendra le mal et en délivrera le patient ». L'esprit des classes pauvres est ainsi imprégné de superstition, mais si le fellah a recours encore aux procédés de la magie, c'est faute de pouvoir atteindre le toubib français.

Tous les Indigènes, dans les bleds les plus reculés, implorent l'intervention du médecin et l'accueillent avec joie. Les villes possèdent toutes des hôpitaux, parfois magnifiques, les villages, des infirmeries bien aménagées, mais, en pleine campagne, on ne compte, dans certaines circonscriptions, qu'un seul médecin pour une population de plus de 50.000 Indigènes, disséminés sur de vastes étendues, d'un accès malaisé. Dans ces espaces immenses, il est celui qu'on attend toujours, qui est toujours le bienvenu. Lorsque le médecin approche d'un douar perdu, annoncé par les aboiements des chiens, dès qu'il est reconnu, toutes les portes s'ouvrent, les visages s'éclairent. On s'empresse, on se confie pleinement à lui, hommes, femmes et enfants, on l'entraîne auprès des malades, d'un gourbi à l'autre. Il peut palper les rates pour déceler le paludisme, retourner les paupières pour dépister le trachome, prélever du sang, pratiquer des injections, des inoculations, donner un coup de bistouri ou appliquer des pointes de feu, distribuer des médicaments : tout ce qu'il fait, tout ce qu'il donne est accueilli avec des remerciements. Ces pauvres gens lui offrent des fruits et le café ou le thé rituels et lorsqu'il se retire, en prononçant la phrase d'adieu : « *Abqaou a'la kheir* » (Restez avec le bien), il faut entendre comment, d'une seule voix, gravement, tous lui répondent : « *Roh' bel a'fia* » (Va avec la paix).

Certaines médications rapidement salvatrices provoquent la reconnaissance émerveillée des gens du bled. Par exemple la guérison de l'envenimement dû aux piqûres de scorpions. Dans les steppes et au Sahara, elles sont trop souvent mortelles. Si l'on ne retient que les cas considérés par les médecins traitants comme alarmants et faisant craindre une mort prochaine, on compte, sur 100 malades sauvés par le sérum antiscorpionique inventé et préparé à l'Institut Pasteur d'Algérie, 97,5 Musulmans et 2,5 Européens.

La confiance que le médecin inspire aux Indigènes algériens est touchante. Il me souvient d'un jeune Indigène qui venait de dépouiller un animal mort de charbon. Il risquait la pustule maligne, mais ne s'en doutait point. Je décide de lui injecter par précaution de la solution d'iode ; on ne préparait pas encore à cette époque du sérum anticharbonneux. L'homme ne demande aucune explication, se laisse faire. Cette injection est très douloureuse ; il la reçoit sans broncher d'abord ; mais la brûlure est si vive qu'il fait le geste des Musulmans en danger de mort : il dresse l'index de la main droite vers le ciel, vers la voie du salut, en prononçant la *chahada :* « Il n'y a de dieu que Dieu, et Mohammed est son prophète ». Quand tout est fini, au moment de me quitter, le patient se tourne vers moi et me dit : « Tu es mon père et ma mère ». Et c'est tout. N'est-il pas naturel, pour ces gens simples, que le puissant aide le faible, que le riche nourrisse le pauvre, que le médecin sauve le malade ? On a confiance, on obéit, et on n'oublie pas.

Et si bien des médecins ont péri sur la terre d'Afrique, contaminés au chevet de leurs malades par une de ces maladies infectieuses disparues depuis longtemps d'Europe, combien de Nord-africains musulmans ont exposé et donné leur vie pour un colon bienveillant, pour un chef juste ?

Si l'on cite avec prédilection l'action du médecin du bled, c'est que les ruraux dispersés dans les plaines et les montagnes du Tell, les Steppes et le Sahara, constituent les six septièmes environ de la population musulmane totale. A eux surtout s'applique la parole de Lyautey : « Il n'est pas de fait plus solidement établi que l'efficacité du médecin comme agent de pénétration, d'attirance et de « pacification ».

Dans les milieux intellectuels, dans l'élite algérienne, des hommes de bonne volonté, de souche métropolitaine et de souche musulmane, ont organisé des groupements où il se rencontrent dans un esprit de mutuelle compréhension, où se développent des sentiments d'estime, de déférence et d'amitié réciproques. Un même idéal : le rapprochement des esprits et des cœurs.

Institut Pasteur d'Algérie.

PUBLICATIONS DE L'INSTITUT PASTEUR D'ALGÉRIE

ARCHIVES DE L'INSTITUT PASTEUR D'ALGÉRIE

Avis aux Auteurs

Pour chaque article, les auteurs reçoivent 25 tirés à part. Ils sont priés de vouloir bien indiquer l'adresse à laquelle ces tirés à part devront être envoyés.

S'ils désirent des tirés à part supplémentaires, ils devront en faire la demande sur le manuscrit, et régler directement les frais de ces tirés supplémentaires à la Société « La Typo-Litho et Jules Carbonel réunies », 2, rue de Normandie, Alger.

Echanges, Abonnements

Pour les échanges, services et abonnements, s'adresser au Secrétariat de l'Institut Pasteur, Alger, Algérie (compte-courant postal : Alger, 3312-09).

Prix de l'abonnement pour 1956

France et Union française	2.000 francs par an
Pays étrangers	2.800 francs par an

Prix du fascicule

France et Union française	500 francs
Pays étrangers	700 francs

Les fascicules des années antérieures à l'année en cours ne sont pas vendus séparément. Prix des tomes antérieurs à l'année en cours, pour tous pays : 3.500 francs.

Edm. SERGENT, A. DONATIEN, L. PARROT et F. LESTOQUARD (*in memoriam*). — Etudes sur les piroplasmoses bovines. Un vol. in-16 de 816 pages, 325 illustrations. 1945.

Edmond SERGENT et Etienne SERGENT. — Histoire d'un Marais algérien. Un vol. in-8° raisin (15,5 × 24), avec 4 cartes hors-texte dont 2 en couleurs, 18 planches hors-texte et 288 figures, 1947.

Max VACHON. — Etudes sur les scorpions. Un vol. in-8° raisin, 482 pages, 697 figures, 1952.

